ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ Αρ. Φύλλου 322

6 Μαΐου 1993

ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ & ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Αριθ. Υ6/11228/92

Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη Κοινοτική στον Τομέα του καθορισμού αρχών και κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής φαρμάκων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση.

**ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ
ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ
ΥΓΕΙΑΣ, ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΚΑΙ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ**

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις:

α. του αρ. 1 παρ. 1 & 3 του Ν.1338/83 «περί εφαρμογής του κοινοτικού δικαίου (ΦΕΚ. 34/Α/17.3.83) όπως αντικαταστάθηκε απο το άρθρο 6 του Ν.1440 (ΦΕΚ.70/Α/ 17.6.84) «Συμμετοχή της Ελλάδας στο κεφάλαιο, στα αποθεματικά και στις προβλέψεις της Ευρωπαϊκής Τράπεζας επενδύσεων, στο κεφάλαιο της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Ανθρακος και Χάλυβος του Οργανισμού Εφοδιασμού της EURATOM καθώς και του άρθρου 65 του Ν.1892/90 (ΦΕΚ.101Α).

β. του άθρου 2 παρ.2 περ. α' και β' του Ν.1316/83 όπως αντικαταστάθηκε με τις διατάξεις του άρθου 1 του Ν. 1965/91 (ΦΕΚ. 146/ Α/26.9.91) και του αρ.14.παρ.4 εδ.1 του Ν. 1316/83 «Ίδρυση, οργάνωση και αρμοδιότητες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) της Εθνικής Φαρμακοβιομηχανίας (ΕΦ) και Κρατικής Φαρμακαποθήκης (ΚΦ) και τροποποίηση της Φαρμακευτικής Νομοθεσίας και άλλες διατάξεις (ΦΕΚ 3/Α/11.1.83).

2. Την υπ'αριθ.0-809/12/28.9.92 εισήγηση ΔΣ/ΕΟΦ.

3. Την Κοινή Απόφαση του Πρωθυπουργού και Υπουργού Εθνικής Οικονομίας υπ'αριθ. Υ. 1935/3.12.92 «Καθορισμός αρμοδιοτήτων του Υφυπουργού Εθνικής Οικονομίας» (ΦΕΚ. Β/726/92).

4. Την Κοινή Απόφαση του Πρωθυπουργού και Υπουργού Υγείας Πρόνοιας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων υπ'αρ.Υ 1938/9.12.92 «Ανάθεση αρμοδιοτήτων στους Υφυπουργούς Υγείας Πρόνοιας και Κοινωνικών Ασφαλίσεων... «(ΦΕΚ Β/727/11.12.92).

5. Τις διατάξεις του Ν. 2081/92 άρθρο 27 (ΦΕΚ. 154/ Α/1992), αποφασίζουμε:

ΑΡΘΡΟ 1

ΣΚΟΠΟΣ ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Σκοπός της υπουργικής αυτής απόφασης είναι η εναρμόνιση των διατάξεων του εθνικού δικαίου προς τις αντίστοιχες της ΟΔ/91/356/ΕΟΚ της 13ης Ιουνίου 1991 (Ε.Ε.Κ Νο L 193/30/17.7.91) σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντηρίων γραμμών που αφορούν τους κανόνες καλής παρασκευής για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση και των οποίων η παραγωγή απαιτεί την άδεια που αναφέρεται στο άρθρο10 της Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91/92 αρ.10 (ΦΕΚ. 233 Β/92).

ΑΡΘΡΟ 2

ΟΡΙΣΜΟΙ

Για τους σκοπούς αυτής της Υπουργικής Απόφασης ισχύει ο ορισμός των φαρμάκων όπως διατυπώνεται στο αρ. 2 κεφ. Α της Υπ. Απόφασης Α6/9392/ 91/92.

Ακόμη νοείται ώς:

«παρασκευαστής» κάθε κάτοχος της άδειας που αναφέρεται στο αρθ.10 κεφ. 3 της Υπ. Απόφασης Α6/9392/ 91/92.

«ειδικευμένο πρόσωπο» το πρόσωπο το οποίο αναφέρεται στο άρθρο 13 της Υπ. Απόφασης Α6/9392/91/ 92.

«διασφάλιση ποιότητας φαρμάκων» το σύνολο των ρυθμίσεων μέσω των οποίων επιδιώκεται να εξασφαλισθεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα έχουν την ποιότητα που απαιτείται για το σκοπό για τον οποιό προορίζονται.

«κανόνες καλής παρασκευής» οι διαδικασίες για την διασφάλιση της ποιότητας με τις οποίες επιδιώκεται να εξασφαλισθεί ότι τα προϊόντα παράγονται και ελέγχονται σύμφωνα με τα πρότυπα ποιότητας που είναι κατάλληλα για τον σκοπό για τον οποίο προορίζονται.

ΑΡΘΡΟ 3

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

1. Με τις επιθεωρήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 15 της Υπ. Απόφασης Α6α/9392/91/92 ο ΕΟΦ μεριμνά ώστε οι παρασκευαστές να λαμβάνουν υπόψη και ακολουθούν τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με

τους κανόνες καλής παρασκευής οι οποίοι καθορίζονται στην παρούσα Υπ. Απόφαση.

Για την ερμηνεία των αρχών αυτών και των κατευθυντηρίων γραμμών σχετικά με τους κανόνες καλής παρασκευής, οι παρασκευαστές και οι εκπρόσωποι των αρχών ανατρέχουν στις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο παρ/μα αυτής της Υπ. Απόφασης.

2. Οι παρασκευαστές μεριμνούν ώστε όλες οι διαδικασίες παραγωγής να διεξάγονται σύμφωνα με τους κανόνες καλής παρασκευής και με την άδεια παραγωγής τους.

Στην περίπτωση των φαρμάκων που εισάγονται απο τρίτες χώρες, οι εισαγωγείς διαβεβαιώνουν βάσει επισήμων εγγράφων ότι τα φάρμακα έχουν παραχθεί απο παρασκευαστές οι οποίοι διαθέτουν τη σχετική άδεια και τηρούν κανόνες καλής παρασκευής τουλάχιστον σύμφωνα με τα πρότυπα που καθορίζονται απο την Κοινότητα.

3. Οι παρασκευαστές διασφαλίζουν ότι όλες οι παραγωγικές διαδικασίες οι οποίες περιλαμβάνοναι στην άδεια κυκλοφορίας διεξάγονται σύμφωνα με τα δεδομένα τα οποία περιέχονται στην αίτηση για την άδεια κυκλοφορίας και τα οποία έχουν γίνει αποδεκτά απο τον ΕΟΦ.

Οι παρασκευαστές επανεξετάζουν σε τακτά χρονικά διαστήματα τις μεθόδους παραγωγής τους υπο το φώς της επιστημονικής και τεχνολογικής προόδου.

Όταν είναι αναγκαίο να τροποιηθούν τα δεδομένα που περιέχονται στο φάκελο για την άδεια κυκλοφορίας η πρόταση τροποποιήσεως υποβάλλεται στον ΕΟΦ.

ΑΡΘΡΟ 4

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Κάθε παρασκευαστής δημιουργεί και εφαρμόζει ένα αποτελεσματικό σύστημα διασφαλίσεως της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων, σε συνεργασία με την διοίκηση της επιχειρήσεως και το προσωπικό της Δ/νσεως Επιθεωρήσεως Ελέγχου Παραγωγής και Κυκλοφορίας προϊόντων του ΕΟΦ.

ΑΡΘΡΟ 5

ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

1. Σε κάθε μονάδα παραγωγής ο παρασκευαστής οφείλει να διαθέτει ικανό και κατάλληλο ειδικευμένο προσωπικό το οποίο πρέπει να είναι και αριθμητικά επαρκές ώστε να είναι δυνατή η επίτευξη των στόχων της διασφαλίσεως της ποιότητας των φαρμακευτικών προϊόντων.

2. Τα καθήκοντα του διοικητικού και εποπτικού προσωπικού συμπεριλαμβανομένου και του ειδικευμένου προσωπικού (ή τα ειδικευμένα πρόσωπα) το οποίο είναι υπεύθυνο για την εφαρμογή των κανόνων καλής παρασκευής καθορίζεται στην περιγραφή καθηκόντων. Οι ιεραρχικές σχέσεις πρέπει να καθορίζονται σε ένα οργανόγραμμα. Τα οργανογράμματα και η περιγραφή καθηκόντων πρέπει να εγκρίνονται σύμφωνα με τις εσωτερικές διαδικασίες της επιχειρήσεως του παραγωγού.

3. Το προσωπικό που αναφέρεται στην παράγραφο 2 πρέπει να διαθέτει επαρκές κύρος για την ορθή άσκηση των καθηκόντων του.

4. Στο προσωπικό πρέπει να παρέχεται βασική και συνεχής εκπαίδευση στην οποία περιλαμβάνονται η θεωρία και η εφαρμογή της αρχής των κανόνων της διασφάλισης της ποιότητας και καλής παρασκευής.

5. Πρέπει να καταρτίζονται γραπτώς και να παρακολουθείται η εφαρμογή προγραμμάτων υγιεινής προσαρμοσμένα στις δραστηριότητες του προσωπικού. Τα προγράμματα αυτά πρέπει να περιλαμβάνουν διαδικασίες που αφορούν την υγεία, την υγιεινή και την ενδυμασία του προσωπικού.

ΑΡΘΡΟ 6

ΧΩΡΟΙ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

1. Οι χώροι παραγωγής και ο εξοπλισμός για την παραγωγή πρέπει να τοποθετούνται, να σχεδιάζονται και να κατασκευάζονται, να προσαρμόζονται και να συντηρούνται ώστε να είναι κατάλληλοι για τις λειτουργίες για τις οποίες προορίζονται.

2. Η διάταξή τους, ο σχεδιασμός τους και ο τρόπος χρήσεως πρέπει να αποβλέπει στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων σφάλματος και να επιτρέπει τον αποτελεσματικό καθορισμό και τη συντήρηση ώστε να αποφεύγεται η άμεση και η έμμεση επιμόλυνση και γενικά κάθε ανεπιθύμητη επίδραση στην ποιότητα των προϊόντων.

3. Οι χώροι και εξοπλισμός που προορίζονται για παραγωγικές διαδικασίες οι οποίες είναι κρίσιμες για την ποιότητα των προϊόντων πρέπει να διαθέτουν την έγκριση καταλληλότητας απο την αρμόδια διεύθυνση του ΕΟΦ.

ΑΡΘΡΟ 7

ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

1. Κάθε παρασκευαστής πρέπει να έχει ένα σύστημα τεκμηρίωσης βασιζόμενο στις προδιαγραφές, τις μεθόδους παραγωγής και τις οδηγίες για την παρασκευή και τη συσκευασία τις διαδικασίες παραγωγής και τα στοιχεία που καλύπτουν τις διάφορες παραγωγικές διαδικασίες. Τα έγγραφα πρέπει να είναι καθαρά χωρίς λάθη και ενημερωμένα. Προτυπωμένα έγγραφα για τις παραγωγικές διαδικασίες και τις συνθήκες παραγωγής πρέπει να είναι διαθέσιμα μαζί με ειδικά έγγραφο για την παραγωγή της κάθε παρτίδας.

Το σύνολο αυτών των εγγράφων πρέπει να επιτρέπει την αναδρομή στο ιστορικό της παραγωγής της κάθε παρτίδας. Η τεκμηρίωση που αφορά τις παρτίδες πρέπει να διατηρείται επί ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξεως των παρτίδων για την μακρύτερη περίοδο ή τουλάχιστον πέντε χρόνια μετά απο την πιστοποίηση που διενεργεί το ειδικευμένο πρόσωπο σύμφωνα με τις διατάξεις του εδ. β της παρ. 2 του αρ. 13 της Υπ. Απόφασης Α6α/9392/91/92.

2. Όταν χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικά, φωτογραφικά ή άλλα συστήματα επεξεργασίας δεδομένων αντί των γραπτών εγγράφων, ο παραγωγός οφείλει να επαληθεύει το σύστημα και να αποδεικνύει ότι τα δεδομένα που αποθηκεύονται απο τα συστήματα αυτά πρέπει να διατίθενται αμέσως και να είναι ευανάγνωστα. Τα δεδομένα που αποθηκεύονται ηλεκτρονικά πρέπει να προστατεύονται απο τον κίνδυνο να απωλεσθούν ή να φθαρούν (αντιγραφή ή back-up και μεταφορά σε ένα άλλο σύστημα αποθήκευσης).

ΑΡΘΡΟ 8

ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Οι διάφορες εργασίες παραγωγής πρέπε να διεξάγονται βάσει προκαθορισμένων οδηγιών και διαδικασιών σύμ-

φωνα με τους κανόνες καλής παρασκευής που αναφέρονται λεπτομερώς στο Παρ/μα. Κατάλληλα και επαρκή μέσα πρέπει να είναι διαθέσιμα ώστε να διεξάγονται έλεγχοι κατά τη διαδικασία της παραγωγής.

Κατάλληλα τεχνικά ή /και οργανωτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται ώστε να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και ανεπιθύμητη ανάμιξη.

Κάθε νέα εργασία παραγωγής ή κάθε σημαντική τροποποίηση της διαδικασίας παραγωγής πρέπει να ελέγχεται και να επιβεβαιώνεται η αξιοπιστία της. Οι κρίσιμες φάσεις της διαδικασίας παραγωγής πρέπει να επανελέγχονται για την αξιοπιστία τους σε τακτά χρονικά διαστήματα.

ΑΡΘΡΟ 9

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

1. Κάθε παραγωγός πρέπει να συγκροτεί και να διατηρεί ένα τμήμα ελέγχου ποιότητας. Το τμήμα αυτό πρέπει να διοικείται από ένα άτομο το οποίο θα έχει τα απαιτούμενα προσόντα και θα είναι ανεξάρτητο απο τα άλλα τμήματα.

2. Το τμήμα ελέγχου ποιότητας πρέπει να διαθέτει ένα ή περισσότερα εργαστήρια ελέγχου ποιότητος με το κατάλληλο προσωπικό και εξοπλισμό ώστε να διεξάγουν τις αναγκαίες εξετάσεις και ελέγχους για τις πρώτες ύλες, τα υλικά συσκευασίας και τα ενδιάμεσα και τα τελικά προϊόντα.

Η χρησιμοποίηση εξωτερικών εργαστηρίων επιτρέπεται σύμφωνα με το άρθρο 10 της απόφασης αυτής και εφόσον έχει χορηγηθεί η αδεια η οποία αναφέρεται στην παρ. 6 του αρ. 10 της Υπ. Απόφασης Α6α/9392/ 91/92.

3. Κατά τον τελικό έλεγχο των ετοίμων προϊόντων πρίν από τη διάθεσή τους στο εμπόριο ή τη διανομή εκτός από τα αποτελέσματα των αναλύσεων, το τμήμα ελέγχου ποιότητας πρέπει να λαμβάνει υπόψη του τα ουσιαστικά στοιχεία όπως είναι οι συνθήκες παραγωγής τα αποτελέσματα των ελέγχων κατά τη διαδικασία παραγωγής της εξέτασης των εγγράφων παραγωγής και τα προϊόντα να πληρούν τις σχετικές προδιαγραφές (συμπεριλαμβανομένης και της τελικής συσκευασίας).

4. Δείγματα απο κάθε παρτίδα τελικών προϊόντων, πρέπει να φυλάσσονται τουλάχιστον ένα χρόνο μετά απο την ημερομηνία λήξεως. Εκτός εάν το κράτος στο οποίο γίνεται η παραγωγή απαιτεί μακρύτερο χρόνο ζωής, τα δείγματα πρώτων υλών (εκτός απο τους διαλύτες, τα αέρια και το νερό) πρέπει να διατηρούνται τουλάχιστον δύο χρόνια μετά απο την αποδέσμευση του προϊόντος,εκτός εάν ο χρόνος ζωής τους, όπως αναφέρεται στη σχετική προδιαγραφή, είναι βραχύτερος. Ολα αυτά τα δείγματα πρέπει να τίθενται στη διάθεση της Δ/νσεως Επιθεωρήσεως, Ελέγχου Παραγωγής και Κυκλοφορίας προϊόντων του ΕΟΦ.

Για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία παρασκευάζονται μεμονωμένα ή σε μικρές ποσότητες ή εάν η αποθήκευσή τους δημιουργεί ειδικά προβλήματα είναι δυνατόν να καθοριστούν άλλες συνθήκες δειγματοληψίας και διατηρήσεως των δειγμάτων σύμφωνα με τις οδηγίες του ΕΟΦ.

ΑΡΘΡΟ 10

ΣΥΜΒΑΣΗ ΑΝΑΘΕΣΗΣ ΕΡΓΟΥ

1. Για κάθε παραγωγική εργασία ή εργασία σχετιζόμενη με την παραγωγή η οποία εκτελείται βάσει συμβολαίων πρέπει να υπάρχει γραπτή σύμβαση μεταξύ του αναθέτοντος και του αναδόχου.

2. Η σύμβαση πρέπει να καθορίζει σαφώς τις υποχρεώσεις των μερών και ειδικότερα την τήρηση των κανόνων καλής παρασκευής απο τον ανάδοχο και τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο προσωπικό το οποίο είναι υπεύθυνο για την αποδέσμευση κάθε παρτίδας θα ασκεί τα καθήκοντα του.

3. Ο ανάδοχος δεν αναθέτει σε τρίτους (υπεργολαβία) εργασίες τις οποίες έχει αναλάβει απο τον αναθέτοντα χωρίς γραπτή έγκριση απ' αυτόν.

4. Ο ανάδοχος αφείλει να τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τους κανόνες καλής παρασκευής και υποβάλλεται στους ελέγχους που διεξάγονται απο τον ΕΟΦ όπως ορίζονται στο άρθρο 15 της Υπ.Απόφασης Α6α/9392/91/92.

ΑΡΘΡΟ 11

ΚΑΤΑΓΓΕΛΙΕΣ ΚΑΙ ΑΠΟΣΥΡΣΗ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ

Ο παραγωγός εφαρμόζει ένα σύστημα για την καταγραφή και την εξέταση των καταγγελιών καθώς και ένα αποτελεσματικό σύστημα για την άμεση απόσυρση των φαρμάκων σε κάθε χρονική στιγμή απο το δίκτυο διανομής. Κάθε καταγγελία που αφορά ελάττωμα προϊόντος πρέπει να καταγράφεται και να διερευνάται απο τον παραγωγό. Ο παραγωγός πρέπει να ενημερώσει τον ΕΟΦ για κάθε ποιοτική απόκλιση η οποία θα ήταν δυνατόν να οδηγήσει στην απόσυρση ή στον περιορισμό της διαθέσεως.

Ο παραγωγός πρέπει να αναφέρει στον ΕΟΦ κάθε περίπτωση κατά την οποία επιθυμεί να ανακληθεί μία άδεια κυκλοφορίας ή ένα προϊόν απο την αγορά καθώς και τους συγκεκριμένου λόγους για την πρόθεση του αυτή εφ'όσον σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα του προϊόντος ή την προστασία της δημόσιας υγείας.

ΑΡΘΡΟ 12

ΑΥΤΟΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

Η αυτοεπιθεώρηση αποτελεί μέρος του συστήματος διασφάλισης της ποιότητας και πρέπει να διεξάγεται τακτικά ώστε να παρακολουθείται η εφαρμογή και η τήρηση των κανόνων καλής παρασκευής και να προτείνονται τα αναγκαία διορθωτικά μέτρα. Οι εκθέσεις των αυτοεπιθεωρήσεων αυτών καθώς και των περαιτέρω διορθωτικών ενεργειών πρέπει να φυλάσσονται.

ΑΡΘΡΟ 13

Η Υπουργική αυτή απόφαση συνοδεύεται απο παράρτημα, που περιέχει τεχνικές προδιαγραφές για την εφαρμογή των διατάξεών της και το οποίο αποτελεί αναπόσπαστο μέρος αυτής.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑ

Για τις ανάγκες της Υπουργικής αυτής απόφασης παρέχονται οι ορισμοί που ακολουθούν:

ΑΕΡΟΦΡΑΚΤΗΣ

Ένας κλειστός χώρος με δύο ή περισσότερες πόρτες που παρεμβάλλεται μεταξύ δύο ή περισσοτέρων χώρων,

πχ. διαφορετικής τάξης καθαρότητας, με σκοπό τον έλεγχο της ροής του αέρα μεταξύ των χώρων αυτών κατά την είσοδο σ'αυτά. Ο αεροφράκτης σχεδιάζεται και χρησιμοποιείται είτε για πρόσωπα είτε για αγαθά.

ΠΑΡΤΙΔΑ

Μία καθορισμένη ποσότητα α' ύλης υλικού συσκευασίας ή προϊόντος που παράγεται με μία διαδικασία ή σειρά διαδικασιών έτσι ώστε να μπορεί να προσμένεται ότι θα είναι ομοιογενές.

Για να συμπληρωθούν ορισμένα στάδια παρασκευής, μπορεί να χρειάζεται να διαιρεθεί μια παρτίδα σε έναν αριθμό υποπαρτίδων, οι οποίες αργότερα συνενώνονται σχηματίζοντας μία τελική ομοιογενή παρτίδα.

Στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής η παρτίδα πρέπει να αντιστοιχεί σε καθορισμένο κλάσμα της παρασκευής, που χαρακτηρίζεται από το ότι αποσκοπείται να είναι ομοιογενές.

«Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, η παρτίδα ενός ιδιοσκευάσματος περιλαμβάνει όλες τις μονάδες μιας φαρμακευτικής μορφής που είναι παρασκευασμένες από την ίδια αρχική μάζα υλικού και έχουν υποβληθεί σε μια μόνη σειρά παρασκευαστικών διεργασιών ή μία μόνη σειρά αποστειρωτικής διεργασίας ή στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλες τις μονάδες που παρασκευάζονται μέσα σε μία δεδομένη χρονική περίοδο».

ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Ένας χαρακτηριστικός συνδυασμός αριθμών και/ή γραμμάτων με τον οποίο ταυτοποιείται ειδικά μία παρτίδα.

ΠΡΟΪΟΝ ΧΥΜΑ

Κάθε προϊόν που έχει συμπληρώσει από όλα τα στάδια παρασκευής εκτός από την τελική συσκευασία.

ΡΥΘΜΙΣΗ/ΒΑΘΜΟΝΟΜΗΣΗ (CALIBRATION)

Το σύνολο των εργασιών που καθορίζουν, κάτω από καθορισμένες συνθήκες, τη σχέση μεταξύ των τιμών που δείχνει, ένα όργανο μέτρησης η σύστημα μέτρησης, ή των τιμών που αντιπροσωπεύονται από υλικό μέτρησης, και των αντίστοιχων γνωστών τιμών ενός προτύπου αναφοράς.

ΚΑΘΑΡΟΣ ΧΩΡΟΣ

Χώρος με καθορισμένο περιβαλλοντικό έλεγχο σωματιδιακής και μικροβιακής μόλυνσης, κατασκευασμένος και χρησιμοποιούμενος με τέτοιο τρόπο ώστε να μειώνεται η είσοδος, η δημιουργία και κατακράτηση ρυπαντών μέσα στο χώρο.

Οι διάφοροι βαθμοί περιβαλλοντικού ελέγχου ορίζονται στις ειδικές οδηγίες για την παρασκευή αποστειρωμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΕΠΙΜΟΛΥΝΣΗ

Επιμόλυνση μιας α' ύλης ή προϊόντος με ένα άλλο υλικό ή προϊόν.

ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

Ένα φαρμακευτικό προϊόν που έχει υποστεί όλα τα στάδια παραγωγής συμπεριλαμβανομένης και της συσκευασίας του στον τελικό του περιέκτη.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ (IN PROCESS CONTROL)

Έλεγχοι που διενεργούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής για να ελεγχθεί και, αν απαιτείται, να ρυθμιστεί κατάλληλα η όλη διαδικασία ώστε να εξασφαλιστεί ότι το προϊόν θα είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές. Ο έλεγχος του περιβάλλοντος ή του εξοπλισμού μπορεί να θεωρηθεί επίσης ως μέρος του ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής.

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΠΡΟΪΟΝ

Μερικώς παρασκευασμένο υλικό που πρέπει να περάσει από περαιτέρω στάδια παρασκευής πριν καταστεί προϊόν χύμα.

ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Όλες οι εργασίες αγοράς υλικών και προϊόντων, η παραγωγή, ο έλεγχος της ποιότητας, η αποδέσμευση, η αποθήκευση, η διανομή φαρμακευτικών προϊόντων και οι σχετικοί έλεγχοι.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ

Είναι ο κάτοχος άδειας παρασκευής όπως περιγράφεται στο άρθρο 10 της υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/92.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

Κάθε ουσία ή συνδιασμός ουσιών που διατίθεται για τη θεραπεία ή πρόληψη ασθενειών σε ανθρώπους ή ζώα.

Κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που μπορεί να χορηγηθεί σε ανθρώπους ή σε ζώα με σκοπό την ιατρική διάγνωση ή την αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση φυσιολογικών λειτουργιών σε ανθρώπους ή σε ζώα, θεωρείται επίσης ως φαρμακευτικό προϊόν.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Όλες οι εργασίες συμπεριλαμβανομένης της πλήρωσης και επισήμανσης, στην οποία πρέπει να υποβληθεί ένα χύμα προϊόν για να καταστεί τελικό προϊόν.

Η πλήρωση σε στείρες συνθήκες δεν θεωρείται κανονικά μέρος της διαδικασίας της συσκευασίας, δεδομένου ότι το χύμα προϊόν είναι οι γεμισμένοι αλλ' όχι και τελειωτικά συσκευασμένοι, πρωταρχικοί περιέκτες.

ΥΛΙΚΟ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ

Κάθε υλικό που χρησιμοποιείται για τη συσκευασία ενός φαρμακευτικού προϊόντος, με εξαίρεση κάθε εξωτερική συσκευασία που χρησιμοποιείται για μεταφορά ή αποστολή εμπορεύματος. Τα υλικά συσκευασίας αναφέρονται ως πρωταρχικά ή δευτερεύοντα ανάλογα με τα αν προορίζονται ή όχι να έλθουν σε άμεση επαφή με το προϊόν.

ΔΙΔΙΚΑΣΙΕΣ

Περιγραφή των εργασιών που πρέπει να εκτελεστούν, των προφυλάξεων που πρέπει να ληφθούν και των μέτρων που πρέπει να εφαρμοστούν, αμέσως ή εμμέσως, σχετικά με την παρασκευή ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

Κάθε εργασία που σχετίζεται με την παρασκεύη ενός φαρμακευτικού προϊόντος, από την παραλαβή των υλικών μέχρι τη, διαμέσου της διαδικασίας παραγωγής και συσκευασίας του, ολοκλήρωση του ως τελικού προϊόντος.

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ

Ενέργεια που σκοπός της είναι να καταδειχθεί ότι κάθε εξοπλισμός λειτουργεί σωστά και οδηγεί πράγματι προς τα προσδοκώμενα αποτελέσματα. Ο όρος επιβεβαίωση της αξιοπιστίας μερικές φορές διευρύνεται και ενσωματώνει και την έννοια της επιβεβαίωσης.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Αναφέρεται στο κεφάλαιο Ι

ΚΑΡΑΝΤΙΝΑ

Η κατάσταση στην οποία ευρίσκονται α' ύλες ή υλικά συσκευασίας, ενδιάμεσα, χύμα ή τελικά προϊόντα απομονωμένα φυσικώς ή με άλλο αποτελεσματικό τρόπο μέχρι

να αποφασισθεί σχετικά με την αποδέσμευση ή την απόρριψή τους.

ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΗΣΗ

Η σύγκριση, λαμβανομένης υπόψη καταλλήλως και της συνήθους διακύμανσης, μεταξύ ποσότητας του προϊόντος που παράγεται ή των υλικών ή χρησιμοποιούνται, θεωρητικώς και πραγματικώς.

ΦΑΚΕΛΛΟΣ

Αναφέρεται στο κεφάλαιο 4

ΑΝΑΚΤΗΣΗ

Η προσθήκη του συνόλου ή μέρους προηγουμένων παρτίδων της απαιτούμενης ποιότητας σε μία άλλη παρτίδα σε καθορισμένο στάδιο της παρασκευής.

ΑΝΑΚΑΤΕΡΓΑΣΙΑ

Η επανάληψη της κατεργασίας του συνόλου ή μέρους, μιας παρτίδας προϊόντος μη αποδεκτής ποιότητας από ένα καθορισμένο στάδιο της παραγωγής έτσι ώστε η ποιότητά της να καταστεί αποδεκτή με μία ή περισσότερες πρόσθετες διεργασίες.

ΕΠΙΣΤΡΟΦΗ

Η επιστροφή στον κατασκευαστή ή διανομέα ενός φαρμακευτικού προϊόντος που μπορεί να παρουσιάζει ή όχι, κάποιο ποιοτικό ελάττωμα.

ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΗ

Αναφέρεται στο κεφάλαιο 4.

Α' ΥΛΗ πρώτη ύλη

Κάθε ουσία που χρησιμοποιείται στην παραγωγή ενός φαρμακευτικού προϊόντος με εξαίρεση τα υλικά συσκευασίας.

ΣΤΕΙΡΟΤΗΤΑ

Στειρότητα είναι η απουσία ζώντων οργανισμών. Οι συνθήκες για τη δοκιμή στειρότητας αναφέρονται στην Ελληνική ή Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιΐας.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΤΗΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ

Ενέργεια που αποσκοπεί στο να αποδείξει ότι, σύμφωνα με τις αρχές των κανόνων καλής Παρασκευής, κάθε διαδικασία κατεργασίας εξοπλισμός, υλικό, δραστηριότητα ή σύστημα οδηγεί πράγματι στα προσδοκώμενα αποτελέσματα (βλ. επίσης και επιβεβαίωση).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1
ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Αρχή

Ο κάτοχος άδειας παραγωγής πρέπει να παρασκευάζει φαρμακευτικά προϊόντα έτσι ώστε να διασφαλίζεται ότι αυτά είναι κατάλληλα για το σκοπό για τον οποίο προορίζονται, ότι είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας και ότι δεν εκθέτουν τους ασθενείς σε κίνδυνο λόγω ανεπαρκούς ασφάλειας, ποιότητας ή αποτελεσματικότητας. Η επίτευξη του ποιοτικού αυτού στόχου αποτελεί ευθύνη του ανώτερου διευθυντικού προσωπικού απαιτεί τη συμμετοχή και ανάληψη ευθυνών του προσωπικού σε πολλά διαφορετικά τμήματα και σε όλα τα επίπεδα μέσα στην επιχείρηση, των προμηθευτών της επιχείρησης και των υπεύθυνων διανομής. Για τα επιτευχθεί σε αξιόπιστο βαθμό ο ποιοτικός στόχος, πρέπει να υπάρχει ένα καλά σχεδιασμένο και, σωστά εφαρμοζόμενο σύστημα Διασφάλισης Ποιότητας που να ενσωματώνει τους κανόνες καλής παρασκευής και συνεπώς τον Έλεγχο ποιότητας. Πρέπει να τεκμηριώνεται πλήρως και να ελέγχεται η αποτελεσματικότητά του. Όλα τα μέρη του συστήματος Διασφάλισης Ποιότητας πρέπει να είναι επαρκώς στελεχωμένα με προσωπικό με ανάλογες ικανότητες και επίσης να διατίθενται οι κατάλληλες και με επαρκείς εγκαταστάσεις εξοπλισμός και χώροι. Υπάρχουν πρόσθετες από το νόμο ευθύνες για τον έλεγχο της άδειας παραγωγής και το ειδικευμένο πρόσωπο (α).

1.1 Οι βασικές αρχές της Διασφάλισης Ποιότητας, των κανόνων καλής Παρασκευής και Ελέγχου Ποιότητας σχετίζονται μεταξύ τους. Περιγράφονται εδώ για να δοθεί έμφαση στις σχέσεις τους και στο θεμελιώδη ρόλο τους στην παραγωγή και έλεγχο των φαρμακευτικών προϊόντων.

Διασφάλιση Ποιότητας

1.2 Η Διασφάλιση Ποιότητας είναι μία αρχή ευρείας έκτασης που καλύπτει όλα τα ζητήματα που, ανεξαρτήτως ή συλλογικώς, επηρρεάζουν την ποιότητα ενός προϊόντος. Είναι το σύνολο των οργανωμένων ρυθμίσεων που γίνονται με σκοπό να εξασφαλιστεί ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι της απαιτούμενης ποιότητας για το σκοπό για τον οποίο προορίζονται. Η Διασφάλιση Ποιότητας ενσωματώνει συνεπώς τους κανόνες καλής Παρασκευής μαζί και με άλλους παράγοντες που δεν περιλαμβάνονται στο πεδίο εφαρμογής του παρόντος.

Το σύστημα Διασφάλισης Ποιότητας που θεωρείται κατάλληλο για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να διασφαλίζει ότι:

I. Τα φαρμακευτικά προϊόντα σχεδιάζονται και αναπτύσσονται με τρόπο που να λαμβάνονται υπόψη οι απαιτήσεις των κανόνων καλής Παρασκευής και των κανόνων καλής Εργαστηριακής Πρακτικής.

II. Υπάρχουν σαφείς προδιαγραφές των διαδικασιών παρασκευής και έχουν υιοθετηθεί οι κανόνες καλής Παρασκευής.

III. Οι ευθύνες της διεύθυνσης είναι σαφώς καθορισμένες.

IV. Γίνονται οι απαιτούμενες ενέργειες για την παρασκευή, προμήθεια και χρησιμοποίηση των σωστών α' υλών και υλικών συσκευασίας.

V. Εκτελούνται όλοι οι αναγκαίοι έλεγχοι, στα ενδιάμεσα προϊόντα και κάθε άλλος έλεγχος κατά τη διάρκεια της παραγωγής καθώς και έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας.

VI. Το τελικό προϊόν έχει παρασκευαστεί και ελεγθεί σωστά, σύμφωνα με τις καθορισμένες διαδικασίες.

VII. Τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν διατίθενται για πώληση ή κυκλοφορία πριν ένα ειδικευμένο πρόσωπο πιστοποιήσει ότι κάθε παρτίδα παραγωγής έχει παραχθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Άδειας κυκλοφορίας αλλά και γενικώτερα της νομοθεσίας που τυχόν ισχύει και διέπει την παραγωγή των φαρμακευτικών προϊόντων.

VIII. Υπάρχουν οι αναγκαίες ρυθμίσεις ώστε να διασφαλίζουν όσο είναι δυνατόν, ότι φαρμακευτικά προϊόντα αποθηκεύονται, διανέμονται και υπόκεινται στους αναγκαίους χειρισμούς τέτοιους ώστε η ποιότητα να διατηρείται καθ' όλο το διάστημα του χρόνου ζωής τους.

IX. Υπάρχει διαδικασία για αυτοεπιθεώρηση και η γενική επισκόπηση ποιότητας με την οποία να εκτιμάται σε τακτά χρονικά διαστήματα ή αποτελεσματικότητα και το εφαρμόσιμο του συστήματος Διασφάλισης Ποιότητας.

Κανόνες καλής παρασκευής φαρμακευτικών προϊόντων (GMP)

1.3 Οι κανόνες καλής Παρασκευής είναι το μέρος εκείνο της Διασφάλισης Ποιότητας με το οποίο εξασφαλίζεται ότι τα προϊόντα παράγονται και ελέγχονται σύμφωνα

με τα πρότυπα ποιότητας που αρμόζουν στη χρήση για την οποία προορίζονται και όπως απαιτείται από την άδεια κυκλοφορίας.

Οι κανόνες καλής Παρασκευής αναφέρονται τόσο στην ποιότητα όσο και στον έλεγχο ποιότητας. Οι βασικές απαιτήσεις του GMP είναι ότι:

I. Όλες οι διαδικασίες παρασκευής καθορίζονται σαφώς, επανεξετάζονται συστηματικώς υπό το φως της εμπειρίας ώστε να αποδεικνύεται ότι είναι κατάλληλες για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων της απαιτούμενης ποιότητας και που πληρούν τις προδιαγραφές τους.

II. Τα βασικά στάδια των διαδικασιών παρασκευής και οι σημαντικές αλλαγές στη μέθοδο υπόκεινται σε έλεγχο αξιοπιστίας.

III. Παρέχονται όλα τα αναγκαία μέσα για τους GMP συμπεριλαμβανομένων και των ακολούθων:

α. Καταλλήλως ειδικευμένο και εκπαιδευμένο προσωπικό

β. Επαρκείς εγκαταστάσεις και χώροι

γ. Κατάλληλος εξοπλισμός και υπηρεσίες

δ. Σωστά υλικά, περιέκτες και ετικέττες

ε. Εγκεκριμένες διαδικασίες και οδηγίες

ζ. Κατάλληλη αποθήκευση και μεταφορά

IV. Οι οδηγίες και διαδικασίες είναι γραμμένες με καθοδηγητικό τρόπο με σαφή γλώσσα (χωρίς διφορούμενες έννοιες) και να εφαρμόζονται στο συγκεκριμένο πλαίσιο εργασίας.

V. Οι χειριστές είναι εκπαιδευμένοι για να εκτελούν τις διαδικασίες σωστά.

VI. Τηρούνται στοιχεία χειρόγραφα και/ή με καταγραφικά όργανα, κατά τη διάρκεια της παρασκευής που να αποδεικνύουν ότι όλα τα απαιτούμενα στάδια από τις καθορισμένες διαδικασίες και οδηγίες πραγματοποιήθηκαν και ότι η ποσότητα του προϊόντος ήταν όπως η αναμενομένη. Κάθε σημαντική απόκλιση καταγράφεται και διερευνάται λεπτομερώς.

VII. Τηρούντια σε κατάλληλη μορφή που να παρέχουν τη δυνατότητα άνετης πρόσβασης τα γραπτά στοιχεία για την παρασκευή και τη διανομή με τα οποία μπορεί να διερευνηθεί το ιστορικό μιας παρτίδας.

VIII. Η διανομή (χονδρική πώληση) των προϊόντων ελαχιστοποιεί κάθε κίνδυνο για την ποιότητά τους.

IX. Υπάρχει διαθέσιμο σύστημα για την ανάκληση οποιασδήποτε παρτίδας προϊόντος, από την κυκλοφορία.

X. Στην περίπτωση ύπαρξης παραπόνων για προϊόντα που διατίθενται στο εμπόριο αυτά εξετάζονται, οι αιτίες των ποιοτικών ελαττωμάτων διερευνώνται και λαμβάνονται τα ενδεδειγμένα μέτρα για τα ελαττωματικά προϊόντα και για να προληφθεί η επανεμφάνισή τους.

Έλεγχος ποιότητας

1.4 Έλεγχος Ποιότητας είναι το μέρος εκείνο των κανόνων καλής Παρασκευής που ασχολείται με τη δειγματοληψία, προδιαγραφές δοκομασία και με την οργάνωση, τεκμηρίωση και διαδικασίες αποδέσμευσης που εξασφαλίζουν ότι εκτελούνται πράγματι οι αναγκαίες και σχετικές δοκιμές και ότι τα υλικά δεν αποδεσμεύονται προς χρήση ούτε τα προϊόντα διατίθενται προς πώληση ή προμήθεια, μέχρις ότου να κριθεί ότι η ποιότητά τους είναι ικανοποιητική.

Οι βασικές απαιτήσεις του Ελέγχου Ποιότητας είναι ότι:

I. Για τη δειγματοληψία, επιθεώρηση και δοκιμασία των α' υλών, συσκευασίας, ενδιάμεσων, χύμα και τελικών προϊόντων, και όπου είναι σκόπιμο για τον έλεγχο περιβαλλοντικών συνθηκών για τους σκοπούς των GMP διατίθενται επαρκή μέσα, εκπαιδευμένο προσωπικό και εγκεκριμένες διαδικασίες.

II. Τα δείγματα των α' υλών, υλικών συσκευασίας, ενδιάμεσων προϊόντων, χύμα προϊόντων και τελικών προϊόντων λαμβάνονται από προσωπικό με μεθόδους εγκεκριμένες από τον Έλεγχο Ποιότητας.

III. Οι μέθοδοι Ελέγχου υπόκεινται σε έλεγχο αξιοπιστίας.

IV. Τηρούνται στοιχεία χειρόγραφα και/ή με καταγραφικά όργανα, που καταδεικνύουν ότι εκτελέσθηκαν πράγματι όλες οι διαδικασίες που απαιτούνται για τη δειγματοληψία, επιθεώρηση και έλεγχο. Κάθε απόκλιση καταγράφεται και διερευνάται λεπτομερώς.

V. Τα τελικά προϊόντα περιέχουν δραστικά συστατικά σύμφωνα με την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση που καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας, είναι της απαιτούμενης καθαρότητας και τοποθετούνται στον κατάλληλο περιέκτη με τη σωστή επισήμανση.

VI. Τηρούνται στοιχεία για τα αποτελέσματα της επιθεώρησης και διενεργείται επίσημη εκτίμηση των δοκιμών των υλικών, των ενδιαμέσων, χύμα και τελικών προϊόντων ως προς τις προδιαγραφές. Η εκτίμηση του προϊόντος περιλαμβάνει εξέταση και αξιολόγηση σχετικών με την παραγωγή εγγράφων στοιχείων και εκτίμηση τυχόν αποκλίσεων από καθορισμένες διαδικασίες.

VII. Καμμία παρτίδα προϊόντος δεν αποδεσμεύεται για πώληση ή προμήθεια πριν να υπάρξει πιστοποίηση από ειδικευμένο πρόσωπο ότι είναι σύμφωνο με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας.

VIII. Τηρούνται επαρκή δείγματα αναφοράς α' υλών και προϊόντων ώστε να είναι δυνατή η μελλοντική εξέταση του προϊόντος εφόσον χρειασθεί και το προϊόν κρατείται στην τελική του συσκευασία εκτός κι αν παράγονται σε εξαιρετικά μεγάλες συσκευασίες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ

Αρχή

Η καθιέρωση και διατήρηση ικανοποιητικού συστήματος διασφάλισης ποιότητας και η ορθή παρασκευή φαρμάκων εξαρτάται από το ανθρώπινο στοιχείο. Για το λόγο αυτό πρέπει να υπάρχει επαρκές ειδικευμένο προσωπικό για να εκτελεί τα καθήκοντα που ανάγονται στην ευθύνη του κατασκευαστή. Τα άτομα πρέπει να έχουν σαφή γνώση των ευθυνών τους οι οποίες πρέπει να είναι καταγεγραμμένες. Όλο το προσωπικό πρέπει να είναι ενήμερο των αρχών των κανόνων καλής παρασκευής που έχουν σχέση με αυτούς και να υπόκειται σε αρχική και συνεχή εκπαίδευση, συμπεριλαμβανομένων και οδηγιών υγιεινής, ανάλογα με τις ανάγκες του.

Γενικά

2.1. Ο παρασκεαυστής πρέπει να έχει επαρκή αριθμό προσωπικού με τα αναγκαία προσόντα και πρακτική εμπειρία. Οι ευθύνες που ανατίθενται σε κάθε άτομο δεν πρέπει να είναι εκτεταμένες σε βαθμό που να μπορεί να παρουσιαστεί κίνδυνος για την ποιότητα.

2.2. Ο παρασκευαστής πρέπει να έχει ένα οργανωτικό διάγραμμα. Πρόσωπα σε υπεύθυνες θέσεις πρέπει να έχουν ειδικά καθήκοντα καταγεγραμμένα σε γραπτές πε-

ριγραφές εργασιακών καθηκόντων και επαρκή εξουσιοδότηση για την εκτέλεση των καθηκόντων τους. Τα καθήκοντά τους μπορούν να μεταβιβαστούν σε εξουσιοδοτημένους αντικαταστάτες με ικανοποιητικό επίπεδο προσόντων. Δεν πρέπει να υπάρχουν κενά ή αδικαιολόγητες επικαλύψεις στις ευθύνες του προσωπικού εκείνου που έχει σχέση με την εφαρμογή των κανόνων καλής παρασκευής.

Στελεχικό προσωπικό

2.3. Στο στελεχικό προσωπικό περιλαμβάνεται ο επικεφαλής της παραγωγής, ο επικεφαλής του ποιοτικού ελέγχου και, αν από τα πρόσωπα αυτά ένα τουλάχιστον δεν είναι υπεύθυνο για τα καθήκοντα που περιγράφονται στο άρθρο 13 της υπουρ. απόφ. Α6α/9392/91 το ή τα ειδικευμένα πρόσωπα που έχουν οριστεί για το σκοπό αυτό. Κανονικά, θέσεις κλειδιά πρέπει να κατέχονται στο προσωπικό πλήρους απασχόλησης. Οι επικεφαλής της παραγωγής και του ποιοτικού ελέγχου πρέπει να είναι ανεξάρτητοι ο ένας από τον άλλο. Σε μεγάλες επιχειρήσεις, μπορεί να απαιτείται να μεταβιβαστούν ορισμένες από τις αρμοδιότητες που αναφέρονται στα σημεία 2.5, 2.6 και 2.7.

2.4. Τα καθήκοντα του ή των ειδικευμένων προσώπων περιγράφονται πλήρως στο άρθρο 13 της υπουρ. απόφ. Α6α/9392/91/92 και μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

α) Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται μέσα στην Ελληνική επικράτεια το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να εξασφαλίζει ώστε κάθε παρτίδα να έχει παρασκευαστεί και ελεγχθεί σύμφωνα με ισχύουσα νομοθεσία και την άδεια κυκλοφορίας.

β) Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται έξω από την Ευρωπαϊκή Κοινότητα ένα ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να εξασφαλίζει ότι κάθε εισαγόμενη παρτίδα έχει υποστεί, στη χώρα εισαγωγής, στη δοκιμασία που καθορίζεται στην παράγραφο 3γ του άρθρου 13 της υπουρ. απόφασης Α6α/9392/91/92.

γ) Ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να πιστοποιεί σε μητρώο ή ισοδύναμο έγγραφο, καθώς εκτελούνται οι διάφορες εργασίες και πριν από οποιδήποτε διάθεση στην αγορά, ότι κάθε παρτίδα παραγωγής πληροί τις διατάξεις του άρθρου 13 της υπ. απόφασης Α6α/9392/91/92.

Τα πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για την εκτέλεση των ανωτέρω καθηκόντων, πρέπει να πληρούν τις σχετικές με τα προσόντα απαιτήσεις που θεσπίζονται στο άρθρο 13 της ίδιας υπουρ. απόφασης να είναι συνεχώς και μονίμως στη διάθεση του κατόχου της άδειας παρασκευής για την εκτέλεση των καθηκόντων τους. Οι ευθύνες τους μπορούν να μεταβιβαστούν αλλά μόνο σε άλλο ειδικευμένο πρόσωπο ή πρόσωπα.

2.5. Ο επικεφαλής του Τμήματος Παραγωγής έχει γενικώς τα ακόλουθα καθήκοντα:

I. Να εξασφαλίζει ότι τα προϊόντα παράγονται και εναποθηκεύονται σύμφωνα με την ενδεδειγμένη τεκμηρίωση για να επιτυγχάνεται η απαιτούμενη ποιότητα.

II. Να εγκρίνει τις οδηγίες σχετικά με τις παραγωγικές διαδικασίες και να εξασφαλίζει την αυστηρή εφαρμογή τους.

III. Να εξασφαλίζει ότι τα γραπτά στοιχεία της παραγωγής να εκτιμώνται και υπογράφονται από ένα εξουσιοδοτημένο πρόσωπο πριν αυτά σταλούν στο Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας.

IV. Να ελέγχει τη συντήρηση των χώρων και εξοπλισμού του τμήματός του.

V. Να εξασφαλίζει ότι γίνονται οι κατάλληλοι έλεγχοι και επιβεβαίωση αξιοπιστίας επικυρώσεις.

VI. Να εξασφαλίζει ώστε η απαιτούμενη αρχική και σε συνεχή βάση εκπαίδευση του προσωπικού του τμήματός του πραγματοποιείται και προσαρμόζεται ανάλογα με τις ανάγκες.

2.6. Ο επικεφαλής του Τμήματος Ελέγχου Ποιότητας έχει γενικώς τα ακόλουθα καθήκοντα:

I. Να εγκρίνει ή απορρίπτει, κατά το πως κρίνει ορθό, α' ύλες, υλικά συσκευασίας, και ενδιάμεσα, χύμα και τελικά προϊόντα.

II. Να αξιολογεί τα γραπτά στοιχεία της παρτίδας.

III. Να εξασφαλίζει ότι εκτελούνται όλες οι αναγκαίες δοκιμές.

IV. Να εγκρίνει προδιαγραφές, οδηγίες δειγματοληψίας, μεθόδους ελέγχων και άλλες διαδικασίες ελέγχου ποιότητας.

V. Να εγκρίνει και ελέγχει τους βάσει συμβολαίου αναλυτές.

VI. Να ελέγχει τη συντήρηση των χώρων και εξοπλισμού του τμήματός του.

VII. Να εξασφαλίζει ότι εκτελούνται οι κατάλληλοι έλεγχοι και επιβεβαίωση αξιοπιστίας.

VIII. Να εξασφαλίζει ότι η απαιτούμενη αρχική και σε συνεχή βάση εκπαίδευση του προσωπικού του τμήματός του πραγματοποιείται και προσαρμόζεται σύμφωνα με τις ανάγκες.

Άλλες ευθύνες του Τμήματος Ελέγχου Ποιότητας συνοψίζονται στο κεφάλαιο 6.

2.7. Οι επικεφαλής των Τμημάτων Παραγωγής και Ελέγχου Ποιότητας μοιράζονται ή ασκούν από κοινού ορισμένα καθήκοντα σχετικά με την ποιότητα. Σ' αυτά μπορούν να περιλαμβάνονται, ανάλογα με τους εθνικούς κανονισμούς:

– η έγκριση γραπτών διαδικασιών και άλλων κειμένων, συμπεριλαμβανομένων και τροποποιήσεων,

– η παρακολούθηση και καταγραφή καθώς και έλεγχος του εργασιακού περιβάλλοντος,

– η υγιεινή του εργοστασίου,

– έλεγχος και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των διαδικασιών,

– η εκπαίδευση,

– η έγκριση και παρακολούθηση προμηθευτών υλικών,

– η έγκριση και παρακολούθηση των βάσει συμβολαίου κατασκευαστών,

– ο καθορισμός και παρακολούθηση των συνθηκών αποθήκευσης για υλικά και προϊόντα,

– η τήρηση των γραπτών στοιχείων,

– η παρακολούθηση της τήρησης των απαιτήσεων των κανόνων καλής παρασκευής,

– η επιθεώρηση, διερεύνηση και λήψη δειγμάτων για την παρακολούθηση παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος.

Εκπαίδευση

2.8. Ο παρασκευαστής πρέπει να φροντίζει για την παροχή εκπαίδευσης σε όλο το προσωπικό το οποίο λόγω καθηκόντων εργάζεται στους χώρους παραγωγής ή των εργαστηρίων ελέγχου (συμπεριλαμβανομένου και του τεχνικού προσωπικού), του προσωπικού συντήρησης και του προσωπικού καθαρισμού) καθώς επίσης και σε κάθε άλλο μέλος του προσωπικού του οποίου οι δραστηριότητες

μπορούν να επηρρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος.

2.9. Εκτός από τη βασική εκπαίδευση σχετικά με την θεωρία και την πράξη των κανόνων καλής Παρασκευής, στο νεοπροσλαμβανόμενο προσωπικό πρέπει να παρέχεται εκπαίδευση ανάλογα με τα καθήκοντα που τους ανατίθενται. Πρέπει επίσης να παρέχεται και μία σε συνεχή βάση εκπαίδευση και να γίνεται περιοδικώς μία εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της στην πράξη. Πρέπει να υπάρχουν προγράμματα εκπαίδευσης, εγκεκριμένα είτε από τον επικεφαλής της παραγωγής είτε από τον επικεφαλής του ποιοτικού ελέγχου, αναλόγως. Για την εκπαίδευση πρέπει να κρατούνται γραπτά στοιχεία.

2.10 Προσωπικό που εργάζεται σε χώρους όπου υπάρχει κίνδυνος μόλυνσής π.χ. καθαρούς χώρους ή περιοχές όπου χρησιμοποιούνται πολύ δραστικά, τοξικά, μολυσματικά ή ευαισθητοποιούντα υλικά, πρέπει να λαμβάνει ειδική εκπαίδευση.

2.11. Επισκέπτες ή μη εκπαιδευμένο προσωπικό πρέπει, κατά προτίμηση, να μη γίνονται δεκτοί στους χώρους παραγωγής και ποιοτικού ελέγχου. Αν αυτό είναι αναπόφευκτο, πρέπει να τους γίνεται μία εκ των προτέρων ενημέρωση, ιδιαίτερα στο θέμα της προσωπικής υγιεινής και της επιβαλλόμενης προστατευτικής ενδυμασίας. Πρέπει να επιβλέπονται στενά.

2.12. Κατά τη διάρκεια των εκπαιδευτικών σεμιναρίων πρέπει να συζητείται σε πλήρη έκταση η έννοια της διασφάλισης ποιότητας και τα μέτρα που μπορούν να βελτιώσουν την κατανόησή της και εφαρμογή της.

Υγιεινή προσωπικού

2.13. Πρέπει να καθιερώνονται και να προσαρμόζονται στις διάφορες ανάγκες του εργοστασίου, λεπτομερή προγράμματα υγιεινής. Στα προγράμματα αυτά πρέπει να περιλαμβάνονται κανόνες σχετικά με την υγεία, πρακτικές υγιεινής και ενδυμασία του προσωπικού. Οι κανόνες αυτοί πρέπει να κατανοούνται και ακολουθούνται με αυστηρότητα από κάθε πρόσωπο που λόγω των καθηκόντων που εισέρχεται στους χώρους παραγωγής και ελέγχου. Τα προγράμματα υγιεινής πρέπει να προάγονται από τη διεύθυνση και να συζητούνται ευρέως κατά τη διάρκεια των εκπαιδευτικών σεμιναρίων.

2.14. Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα που να εξασφαλίζουν όσο είναι πρακτικώς εφικτό ότι κανένα πρόσωπο προσβεβλημένο από μεταδοτική ασθένεια ή με ανοικτές πληγές στην εκτεθειμένη επιφάνεια του σώματός του δεν ασχολείται με την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων.

2.15. Όλο το προσωπικό πρέπει κατά την πρόσληψη να υποβάλλεται σε ιατρική εξέταση. Αποτελεί ευθύνη του παρασκευαστή να υπάρχουν οδηγίες που να εξασφαλίζουν ότι ενημερώνονται σχετικά με συνθήκες υγείας που μπορεί να έχουν σημασία. Μετά την πρώτη ιατρική εξέταση, πρέπει να γίνονται εξετάσεις, όταν χρειάζεται, σχετικές με την εργασιακή προσωπική υγεία.

2.16. Κάθε πρόσωπο που εισέρχεται στους χώρους παρασκευής πρέπει να φοράει προστατευτικά ενδύματα κατάλληλα για την εργασία που πρόκειται να εκτελέσει.

2.17. Η χρήση φαγητού ή ποτού το μάσημα τσίχλας ή το κάπνισμα, ή η διατήρηση φαγητών, ποτών, υλικών καπνίσματος ή η προσωπική φαρμακευτική αγωγή στους χώρους παραγωγής και αποθήκευσης πρέπει να απαγορεύεται. Γενικά, κάθε ανθυγιεινή πρακτική στους χώρους παρασκευής ή σε οποιοδήποτε άλλο χώρο όπου το προϊόν μπορεί να επηρρεαστεί δυσμενώς, πρέπει να απαγορεύεται.

2.18. Η άμεση επαφή των χεριών του χειριστή με το εκτεθειμένο προϊόν καθώς επίσης και με κάθε μέρος του εξοπλισμού που έρχεται σε επαφή με το προϊόν, πρέπει να αποφεύγεται.

2.19. Το προσωπικό πρέπει να καθοδηγείται στο να χρησιμοποιεί τα μέσα πλυσίματος των χεριών.

2.20. Κάθε ειδική απαίτηση για την παρασκευή ειδικών ομάδων προϊόντων, για παράδειγμα στείρων παρασκευασμάτων, καλύπτεται από ειδικές υπουργικές αποφάσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Αρχή

Οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός πρέπει να τοποθετούνται, σχεδιάζονται, κατασκευάζονται, προσαρμόζονται και συντηρούνται έτσι ώστε να ανταποκρίνονται στις εργασίες που εκτελούνται. Η μελέτη κατασκευής και το σχέδιό τους πρέπει να στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου σφαλμάτων και να επιτρέπουν τον αποτελεσματικό καθαρισμό και συντήρησή τους για να αποφεύγεται διασταυρουμένη επιμόλυνση, από σκόνη ή έλλειψη καθαριότητας και γενικά κάθε δυσμενής επίδραση στην ποιότητα των προϊόντων.

ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Γενικά

3.1. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να βρίσκονται σε περιβάλλον το οποίο, εξεταζόμενο σε συνδυασμό με μέτρα προστασίας της παραγωγής, παρουσιάζει τον ελάχιστο κίνδυνο πρόκλησης επιμολύνσεως σε υλικά ή προϊόντα.

3.2. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να συντηρούνται με προσοχή, έτσι ώστε οι επιδιορθώσεις και οι εργασίες συντήρησης να μην εμφανίζουν κανένα κίνδυνο για την ποιότητα των προϊόντων. Πρέπει να καθαρίζονται και, όπου πρέπει, να απολυμαίνονται σύμφωνα με λεπτομερείς γραπτές διαδικασίες.

3.3. Ο φωτισμός, η θερμοκρασία, η υγρασία και ο εξαερισμός πρέπει να είναι κατάλληλος και έτσι ώστε να μην επηρρεάζονται δυσμενώς, αμέσως ή εμμέσως, είτε τα φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη διάρκεια παρασκευής τους και εναποθήκευσης, είτε η ακριβής λειτουργία του εξοπλισμού.

3.4. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να σχεδιάζονται και εξοπλίζονται έτσι ώστε να παρέχουν τη μέγιστη δυνατή προστασία ενάντια στην είσοδο εντόμων ή άλλων ζώων.

3.5. Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για να παρεμποδίζεται η είσοδος μη εξουσιοδοτημένων προσώπων. Οι χώροι παραγωγής, εναποθήκευσης και ποιοτικού ελέγχου δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σαν περάσματα από προσωπικό που δεν εργάζεται σ' αυτούς.

Χώρος παραγωγής

3.6. Για να ελαχιστοποιείται περίπτωση σοβαρής φαρμακογενούς βλάβης λόγω διασταυρουμένης επιμολύνσεως, για την παραγωγή ειδικών φαρμάκων όπως πολύ ευαισθητοποιούντα υλικά (π.χ. πενικιλλίνες) ή βιολογικά παρασκευάσματα (π.χ. από ζώντες μικροοργανισμούς), πρέπει να διατίθενται ιδιαίτερες και αυτόνομες εγκαταστάσεις. Η παραγωγή ορισμένων πρόσθετων προϊόντων, όπως ορισμένα αντιβιοτικά, ορισμένες ορμόνες, ορισμένα

κυτταροτοξικά, ορισμένα πολύ δραστικά φάρμακα και μη φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να μη γίνεται στις ίδιες εγκαταστάσεις. Για τα προϊόντα αυτά, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, μπορεί να γίνει αποδεκτή η αρχή της περιστασιακής εργασίας στις ίδιες εγκαταστάσεις υπό την προϋπόθεση ότι λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις και γίνονται οι αναγκαίοι έλεγχοι και επιβεβαίωση αξιοπιστίας. Σε εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων δεν πρέπει να επιτρέπεται η παρασκευή συνθετικών δηλητηρίων, όπως γεωργικών φαρμάκων και ζιζανιοκτόνων.

3.7. Οι εγκαταστάσεις πρέπει κατά προτίμηση να είναι διαμορφωμένες με τέτοιο τρόπο ώστε η παραγωγή να μπορεί να γίνεται σε χώρους που συνδέονται με μία λογική σειρά που αντιστοιχεί στην αλληλουχία των εργασιών και στα απαιτητά επίπεδα καθαριότητας.

3.8. Η επάρκεια του χώρου εργασίας και αποθήκευσης κατά τη διάρκεια της παραγωγής πρέπει να επιτρέπει τη μεθοδική και ορθολογική τοποθέτηση εξοπλισμού και υλικών ώστε να ελασιστοποιείται ο κίνδυνος σύγχυσης μεταξύ διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων ή των συστατικών τους, να αποφεύγεται η διασταυρουμένη επιμόλυνση και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος παράλειψης ή εσφαλμένης εφαρμογής κάποιου από τα στάδια παρασκευής ή ελέγχου.

3.9. Όπου α' ύλες και πρωταρχικά υλικά συσκευασίας, ενδιάμεσα ή χύμα προϊόντα εκτίθενται στο περιβάλλον, οι εσωτερικές επιφάνειες (τοίχοι, πατώματα και οροφές) πρέπει να είναι λείες, χωρίς ραγίσματα και ανοικτούς αρμούς, να μη πέφτουν από αυτές λεπτώς διαμερισμένα υλικά και να επιτρέπουν τον εύκολο και αποτελεσματικό καθαρισμό και, αν χρειάζεται, απολύμανση.

3.10. Οι σωληνώσεις, τα φωτιστικά, οι εξαερισμοί και άλλες υπηρεσίες πρέπει να σχεδιάζονται και τοποθετούνται σε μέρη που να αποφεύγεται η δημιουργία εσοχών που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Για λόγους συντήρησης, πρέπει, όσο είναι δυνατόν, να είναι προσιτές από το εξωτερικό των χώρων παρασκευής.

3.11. Οι αποχετεύσεις πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους και να έχουν φρεάτια συλλογής. Όπου είναι δυνατόν, τα ανοικτά κανάλια πρέπει να αποφεύγονται αλλά, αν είναι αναγκαίο, τότε αυτά πρέπει να είναι ρηχά ώστε να είναι εύκολος ο καθαριασμός και η απολύμανσή τους.

3.12. Οι χώροι παραγωγής πρέπει να αερίζονται επαρκώς, με μέσα ελέγχου του αέρα (συμπεριλαμβανομένης της θερμοκρασίας και, όπου απαιτείται, της υγρασίας και φιλτραρίσματος) κατάλληλα και για τα προϊόντα, και για τις εργασίες που γίνονται μέσα σ' αυτούς και για το εξωτερικό περιβάλλον.

3.13. Το ζύγισμα α' υλών πρέπει να γίνεται σε ξεχωριστό δωμάτιο ζύγισης σχεδιασμένο για τον σκοπό αυτό.

3.14. Σε περιπτώσεις που δημιουργείται σκόνη (π.χ. κατά τη δειγματοληψία, τη ζύγιση, την ανάμειξη, την κατεργασία και τη συσκευασία ξηρών προϊόντων), πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα για να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και να διευκολύνεται ο καθαρισμός.

3.15. Οι εγκαταστάσεις για τη συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να σχεδιάζονται ειδικώς και να διαμορφώνονται έτσι ώστε να αποφεύγονται αναμείξεις ή διασταυρούμενες επιμολύνσεις.

3.16. Οι χώροι παραγωγής πρέπει να φωτίζονται καλά, ιδιαίτερα όπου εκτελούνται οπτικοί εν σειρά έλεγχοι.

3.17. Οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παραγωγής πρέπει να γίνονται μέσα στο χώρο παραγωγής υπό την προϋπόθεση ότι δεν επάγουν κανένα κίνδυνο για την παραγωγή.

Χώροι αποθήκευσης

3.18. Οι χώροι εναποθήκευσης πρέπει να έχουν επαρκή χωρητικότητα ώστε να μπορεί να γίνεται μεθοδική εναποθήκευση των διαφόρων κατηγοριών υλικών και προϊόντων: α' ύλες και υλικά συσκευασίας ενδιάμεσα, χύμα και τελικά προϊόντα, προϊόντα σε καραντίνα, προϊόντα για διάθεση, απορριφθέντα, επιστραφέντα ή ανακληθέντα.

3.19. Οι χώροι αναποθήκευσης πρέπει να σχεδιάζονται ή προσαρμόζονται έτσι ώστε να εξασφαλίζουν καλές συνθήκες αποθήκευσης. Ιδιαιτέρώς, πρέπει να είναι καθαροί και ξηροί και να διατηρούνται μέσα σε αποδεκτά όρια θερμοκρασίας. Όπου απαιτούνται ειδικές συνθήκες αποθήκευσης (π.χ. θερμοκρασία, υγρασία) αυτές πρέπει να παρέχονται, ελέγχονται παρακολουθούνται και καταγράφονται.

3.20. Χώροι υποδοχής και διαμετακόμιση πρέπει να παρέχουν προστασία σε υλικά και προϊόντα από τον καιρό. Οι χώροι υποδοχής πρέπει να είναι σχεδιασμένοι και εφοδιασμένοι έτσι ώστε να μπορούν, αν χρειάζεται, οι περιέκτες των εισερχομένων υλικών να καθαρίζονται πριν από την αποθήκευση.

3.21. Όπου η καραντίνα εξασφαλίζεται με αποθήκευση σε ξεχωριστούς χώρους, οι χώροι αυτοί πρέπει να φέρουν σαφή επισήμανση και η πρόσβαση σ' αυτούς να επιτρέπεται μόνο σε εξουδιοτημένα πρόσωπα. Κάθε σύστημα που αντικαθιστά τη φυσική καραντίνα πρέπει να προσφέρει την ισοδύναμη ασφάλεια.

3.22. Για τις α' ύλες πρέπει κανονικά να υπάρχει ένας ξεχωριστός χώρος δειγματοληψίας. Αν η δειγματοληψία διενεργείται στο χώρο αποθήκευσης, πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να εμποδίζεται η επιμόλυνση ή διασταυρουμένη επιμόλυνση.

3.23. Για την εναποθήκευση απορριφθέντων, ανακληθέντων ή επιστραφέντων υλικών ή προϊόντων πρέπει να διατίθενται απομονωμένοι χώροι.

3.24. Πολύ δραστικά υλικά ή προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται σε ασφαλή χώρο.

3.25. Τα τυπωμένα υλικά συσκευασίας θεωρούνται κρίσιμα και πρέπει να συμφωνούν με τις προδιαγραφές του φαρμακευτικού προϊόντος και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην ασφαλή αποθήκευση των υλικών αυτών.

Χώροι ποιοτικού ελέγχου

3.26. Κανονικά, τα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου πρέπει να χωρίζονται από τους χώρους παραγωγής. Τούτο είναι ιδιαίτερα σημαντικό για εργαστήρια που προορίκζονται για τον έλεγχο βιολογικών προϊόντων, μικροβιολογικών προϊόντων και ραδιοϊσοτόπων, που πρέπει επίσης να είναι χωρισμένα το ένα από το άλλο.

3.27. Τα εργαστήρια ελέγχου πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να είναι κατάλληλα για τις εργασίες που πρόκειται να εκτελούνται σ' αυτά. Πρέπει να παρέχεται επαρκής χώρος για να αποφεύγονται αναμείξεις και διασταυρούμενες επιμολύνσεις. Πρέπει να υπάρχει επαρκής κατάλληλος χώρος εναποθήκευσης για δείγματα και αρχεία.

3.28. Μπορεί, για την προστασία ευαίσθητων οργάνων από δονήσεις, ηλεκτρικές παρεμβολές, υγρασία, κ.λπ. να χρειάζονται ξεχωριστά δωμάτια.

3.29. Σε εργαστήρια στα οποία μεταχειρίζονται ορισμένες ειδικές ουσίες, όπως βιολογικά ή ραδιενεργά δείγματα, χρειάζονται ειδικές απαιτήσεις.

Βοηθητικοί χώροι

3.30. Οι χώροι αναψυχής και ανάπαυσης πρέπει να είναι ξεχωριστά από τους άλλοιυς χώρους.

3.31. Οι εγκαταστάσεις για αποδυτήρια για πλύσιμο καθώς επίσης και οι τουαλέττες πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμες και επαρκείς για τον αριθμό των χρηστών. Οι τουαλέττες δεν πρέπει να επικοινωνούν άμεσα με τους χώρους παραγωγής ή εναποθήκευσης.

3.32. Τα συνεργεία συντήρησης πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ανεξάρτητα από τους χώρους παραγωγής. Αν στους χώρους παραγωγής αποθηκεύονται εξαρτήματα και εργαλεία, αυτά πρέπει να κρατούνται σε χώρους ή ερμάρια που προορίζονται ειδικά για το σκοπό αυτό.

3.33. Οι χώροι σταυλισμού των ζώων πρέπει να είναι καλά απομονωμένοι από τους άλλους χώρους, με ξεχωριστή είσοδο (πρόσβαση ζώων) και με εγκαταστάσεις αερισμού.

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

3.34. Ο εξοπλισμός που προορίζεται για την παρασκευή πρέπει να σχεδιάζεται, τοποθετείται και συντηρείται έτσι ώστε να ανταποκρίνεται στους σκοπούς για τους οποίους προορίζεται.

3.35. Οι εργασίες επιδιορθώσεων και συντήρησης δεν πρέπει να παρουσιάζουν κινδύνους για την ποιότητα των προϊόντων.

3.36. Ο εξοπλισμός που προορίζεται για την παρασκευή των προϊόντων πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να μπορεί να καθαρίζεται εύκολα και πλήρως. Πρέπει να καθαρίζεται σύμφωνα με λεπτομερείς και γραπτές διαδικασίες και να αποθηκεύεται μόνο σε καθαρή και ξηρή κατάσταση.

3.37. Ο εξοπλισμός πλυσίματος και καθαρισμού πρέπει να επιλέγεται και χρησιμοποιείται έτσι ώστε να μην αποτελεί πηγή επιμόλυνσης.

3.38. Ο εξοπλισμός πρέπει να εγκαθίσταται με τέτοιο τρόπο ώστε να προλαμβάνεται κάθε κίνδυνος επιμόλυνσης ή σφάλματος.

3.39. Ο εξοπλισμός που προορίζεται για την παραγωγή δεν πρέπει να παρουσιάζει κινδύνους για τα προϊόντα. Τα μέρη του εξοπλισμού παραγωγής που έρχονται σε επαφή με το προϊόν δεν πρέπει να αντιδρούν με αυτό, να μεταφέρουν ή απορροφήσουν ουσίες σε έκταση τέτοια που θα μπορούσε να επηρρεασθεί η ποιότητα του προϊόντος και να παρουσιαστεί έτσι κάποια βλάβη.

3.40. Για τις εργασίες της παραγωγής και του ελέγχου πρέπει να διατίθενται ζυγοί και όργανα μέτρησης κατάλληλης κλίμακας και ακριβείας.

3.41. Τα όργανα μέτρησης, ζύγισης, καταγραφής και ελέγχου πρέπει να ρυθμίζονται (βαθμονομούνται) και ελέγχονται σε τακτά διαστήματα με κατάλληλες μεθόδους. Πρέπει από τις δοκιμές αυτές να κρατούνται επαρκή γραπτά στοιχεία.

3.42. Οι σταθερές σωληνώσεις πρέπει να επισημαίνονται σαφώς ως προς το περιεχόμενο τους και, όπου μπορεί, για τη διεύθυνση ροής τους.

3.43. Σωλήνες για απεσταγμένο, απιονισμένο και, όπου πρέπει, και άλλοι υδροσωλήνες πρέπει να απολυμαίνονται με βάση γραπτές διαδικασίες όπου καθορίζονται λεπτομερώς τα όρια δράσης για μικροβιολογική επιμόλυνση και τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται.

3.44. Ο ελαττωματικός εξοπλισμός πρέπει, αν είναι δυνατόν, να απομακρύνεται από τους χώρους παραγωγής και ελέγχου ποιότητας, ή τουλάχιστον να επισημαίνεται σαφώς ως ελαττωματικός.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Αρχή

Η καλή τεκμηρίωση συνιστά ουσιώδες τμήμα του συστήματος διασφάλισης ποιότητας. Η γραπτή και με σαφήνεια τεκμηρίωση παρεμποδίζει σφάλματα από προφορική συνεννόηση και επιτρέπει τη διερεύνηση του ιστορικού μιας παρτίδας. Οι προδιαγραφές, οι μέθοδοι παρασκευής και οδηγίες, οι διαδικασίες και τα αρχεία πρέπει να είναι χωρίς σφάλματα και γραπτά. Το ευανάγνωστο των κειμένων έχει πρωταρχική σπουδαιότητα.

Γενικά

4.1. Οι προδιαγραφές περιγράφουν λεπτομερώς τις απαιτήσεις στις οποίες πρέπει να συμφωνούν τα προϊόντα ή τα υλικά που χρησιμοποιούνται ή λαμβάνουν κατά τη διάρκεια της παρασκευής. Χρησιμεύουν ως βάση για αξιολόγηση της ποιότητας.

Οι μέθοδοι παρασκευής και οι δοηγίες για την εκτέλεση παρασκευής και συσκευασίας αναφέρουν όλες τις χρησιμοποιούμενες α' ύλες και καθορίζουν κάθε παρασκευαστική και συσκευαστική εργασία.

Οι διαδικασίες δίνουν κατευθύνσεις για την εκτέλεση ορισμένων εργασιών όπως ο καθορισμός, η ένδυση, ο περιβαλλοντικός έλεγχος, η δειγματοληψία, ο εργαστηριακός έλεγχος και ο εξοπλισμός.

Τα αρχεία παρέχουν το ιστιορικό κάθε παρτίδας ενός προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης και της διανομής του, καθώς επίσης και κάθε άλλο σχετικό συμβάν που αναφέρεται στην ποιότητα του τελικού προϊόντος.

4.2. Τα έγγραφα τεκμηρίωσης πρέπει να σχεδιάζονται, ετοιμάζονται, αναθεωρούνται και διανέμονται με κάθε δυνατή φροντίδα. Πρέπει να συμφωνούν με τα σχετικά μέρη των φακέλλων των αδειών παρασκευής και κυκλοφορίας.

4.3. Τα έγγραφα πρέπει να εγκρίνοντα, υπογράφονται και χρονολογούνται από ενδεδειγμένα και εξουσιοδοτημένα πρόσωπα.

4.4. Τα έγγραφα πρέπει να έχουν σαφές περιεχόμενο: τίτλος, φύση και σκοπός πρέπει να δηλώνονται σαφώς. Πρέπει να εκτίθενται με μεθοδικότητα και να είναι εύκολο να ελέγχονται. Τα αναπαραγμένα έγγραφα πρέπει να είναι σαφή και ευανάγνωστα. Η αναπαραγωγή εγγράφων εργασίας από βασικά έγγραφα πρέπει να γίνεται έτσι ώστε να γίνεται έτσι ώστε να μη μπορεί να υπεισέλθει κανένα σφάμα κατά τη διαδικασία αναπαραγωγής.

4.5. Τα έγγραφα πρέπει να αναθεωρούνται τακτικά και να διατηρούνται ενημερωμένα. Όταν ένα εγγραφο έχει αναθεωρηθεί, πρέπει να υπάρχουν συστήματα που να παρεμποδίζουν τυχόν ακούσια χρησιμοποίηση του παλαιού εγγράφου.

4.6. Τα έγγραφα δεν πρέπει να είναι γραμμένα με το χέρι. Εντούτοις, όταν σε έγγραφα απαιτείται η καταγραφή κάποιων δεδομένων, οι καταγραφές αυτές μπορούν να γίνονται με το χέρι καθαρά, ευανάγνωστα και ανεξίτηλα. Για τις καταγραφές αυτές πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος επαρκής χώρος.

4.7. Κάθε τροποποίηση που γίνεται σε κάποια καταγραφή σ' ένα έγγραφο πρέπει να υπογράφεται και να τίθεται ημερομηνία. Η τροποποίηση πρέπει να επιτρέπει την ανάγνωση της αρχικής πληροφορίας. Όπου είναι σκόπιμο, πρέπει να καταγράφεται ο λόγος που έγινε η τροποποίηση.

4.8. Τα στοιχεία πρέπει να λαμβάνονται ή ολοκληρώνονται την ώρα που λαμβάνει χώρα κάθε ενέργεια και με τέτοιο τρόπο ώστε κάθε σημαντική δραστηριότητα που αφορά την παρασκευή των φαρμακευτικών προϊόντων να μπορεί να διερευνηθεί. Πρέπει να κρατιώνται τουλάχιστον για ένα χρόνο την ημερομηνία λήξεως του τελικού προϊόντος.

4.9. Τα δεδομένα μπορούν να καταγράφονται με ηλεκτρονικά συστήματα κατεργασίας δεδομένων, με φωτογραφικά ή άλλα αξιόπιστα μέσα, αλλά για το εν χρήσει σύστημα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες λεπτομερείς διαδικασίες και να ελέγχεται η ακρίβεια των στοιχείων. Αν ο χειρισμός της τεκμηρίωσης γίνεται με ηλεκτρονικές μεθόδους κατεργασίας δεδομένων, μόνο εξουσιοδοτημένα πρόσωπα πρέπει να μπορούν να εισέλθουν ή να τροποποιήσουν δεδομένα στον υπολογιστή και πρέπει να υπάρχει φάκελλος αλλαγών και απαλοιφών η πρόσβαση πρέπει να περιορίζεται με συνθηματικές λέξεις ή άλλα μέσα και το αποτέλεσμα της εισόδου κρισίμων δεδομένων πρέπει να ελέγχεται ανεξαρτήτως. Τα ηλεκτρονικώς αποθηκευμένα στοιχεία παρτίδων πρέπει να προστατεύονται με βοηθητική μεταφορά σε μαγνητική ταινία, μικροφίλμ, χαρτί ή άλλα μέσα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, τα δεδομένα κατά τη διάρκεια της διατήρησής τους, να είναι ευκόλως διαθέσιμα.

Απαιτούμενα έγγραφα

4.10. Προδιαγραφές

Για τις α' ύλες για τα υλικά συσκευασίας καθώς επίσης και για τα τελικά προϊόντα πρέπει να υπάρχουν δεόντως εγκεκριμένες και χρονολογημένες προδιαγραφές. Όπου είναι σκόπιμο, πρέπει να υπάρχουν επίσης προδιαγραφές και για ενδιάμεσα ή χύμα προϊόντα.

Προδιαγραφές για α' ύλες και για υλικά συσκευασίας

4.11. Οι προδιαγραφές για α' ύλες και πρωτογενή ή εκτυπωμένα υλικά συσκευασίας πρέπει να περιλαμβάνουν, αν είναι δυνατόν:

α) περιγραφή των υλικών στην οποία να συμπεριλαμβάνεται:

– η χαρακτηριστική ονομασία και ο εσωτερικός κωδικός αναφοράς,

– η παραπομπή, αν υπάρχει, σε μονογραφία φαρμακοποιΐας,

– οι εγκεκριμένοι προμηθευτές και, αν είναι δυνατόν, ο πρωταρχικός παραγωγός των προϊόντων,

– δείγμα των εκτυπωμένων υλικών.

β) οδηγίες για δειγματοληψία και δοκιμές ή παραπομπή σε διαδικασίες,

γ) ποιοτικές και ποσοτικές απαιτήσεις με όρια αποδοχής,

δ) συνθήκες εναποθήκευσης και προφυλάξεις,

ε) η μέγιστη χρονική διάρκεια εναποθήκευσης πριν από την επανεξέταση.

Προδιαγραφές για ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα

4.12. Αν τα ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα αγοράζονται ή αποστέλλονται ή αν τα δεδομένα που λαμβάνονται από τα ενδιάμεσα προϊόντα χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των τελικών προϊόντων, τότε πρέπει να υπάρχουν και γι' αυτά προδιαγραφές. Οι προδιαγραφές πρέπει να είναι όμοιες με τις προδιαγραφές για τις α' ύλες ή για τα τελικά προϊόντα, αναλόγως.

Προδιαγραφές για τελικά προϊόντα

4.13. Οι προδιαγραφές για τελικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνουν:

α) το χαρακτηριστικό όνομα του προϊόντος και τον κωδικό αναφοράς, όπου είναι δυνατόν,

β) την σύνθεση ή αναφορά σ' αυτή.

γ) περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής και συσκευαστικές λεπτομέρειες,

δ) κατευθύνσεις για τη δειγματοληψία και τον εργαστηριακό έλεγχο ή αναφορά σε διαδικασίες,

ε) ποιοτικές και ποσοστικές απαιτήσεις, με όρια υποδοχής

ζ) συνθήκες εναποθήκευσης και προφυλάξεις, όπου απαιτείται,

η) το χρόνο ζωής.

Μέθοδος παρασκευής και οδηγίες παρασκευής

Για κάθε προϊόν και μέγεθος παρτίδας που πρόκειται να παρασκευασθεί πρέπει να υπάρχουν επίσημα εγκεκριμένη μέθοδος παρασκευής και οδηγίες παρασκευής. Συχνά, και τα δύο, είναι σε ένα έγγραφο.

4.14. Η μέθοδος παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνει:

α) τον ονομασία του προϊόντος, με ένα κωδικό αναφοράς προϊόντος σχετικό με την προδιαγραφή του,

β) περιγραφή της φαρμακοτεχνικής μορφής, ισχύος του προϊόντος και μέγεθος παρτίδας,

γ) κατάλογο όλων των α' υλών που θα χρησιμοποιηθούν, με την ποσότητα καθενός, χρησιμοποιώντας τη χαρακτηριστική ονομασία και μία αναφορά αποκλειστική για το υλικό αυτό. Πρέπει να γίνεται μνεία κάθε ουσίας που μπορεί να εξαφανισθεί κατά την πορεία της παρασκευής.

δ) αναφορά της αναμενόμενης τελικής απόδοσης με τα όρια ανοχής, και σχετικές ενδιάμεσες αποδόσεις, όπου χρειάζεται.

4.15. Οι οδηγίες παρασκευής πρέπει να περιλαμβάνουν:

α) αναφορά του τόπου παρασκευής και του βασικού χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού,

β) τις μεθόδους, ή αναφορά στις μεθόδους, που χρησιμοποιούνται για την προετοιμασία του βασικού εξοπλισμού (π.χ. καθαρισμκός, συναρμολόγηση, ρύθμιση (βαθμονόμηση) αποστείρωση).

γ) λεπτομερείς βήμα - βήμα οδηγίες παρασκευής (π.χ. έλεγχοι υλικών, προκατεργασίες, σειρά προσθήκης υλικών, χρόνους ανάμειξης, θερμοκρασίες),

δ) οδηγίες για κάθε έλεγχο με τα όριά τους, κατά τη διάρκεια της παραγωγής

ε) όπου είναι αναγκαίο, τις απαιτήσεις για χύμα εναποθήκευση των προϊόντων συμπεριλαμβανομένου του περιέκτη, της επισήμανσης και ειδικών συνθηκών εναποθήκευσης όπου απαιτείται,

ζ) κάθε ειδική προφύλαξη που πρέπει να ληφθεί υπ' όψη.

Οδηγίες συσκευασίας

4.16. Για κάθε προϊόν, μέγεθος συσκευασίας και τύπο πρέπει να υπάρχουν επίσημα εγκεκριμένες οδηγίες συσκευασίας. Αυτές κανονικά πρέπει να περιλαμβάνουν, ή να έχουν σχετική παραπομπή τα ακόλουθα:

α) την ονομασία του προϊόντος

β) περιγραφή της φαρμακοτεχνικής του μορφής και ισχύος όπου είναι δυνατό,

γ) το μέγεθος της συσκευασίας με βάση τον αριθμό, το βάρος ή τον όγκο του προϊόντος στον τελικό περιέκτη.

δ) πλήρη κατάλογο όλων των υλικών συσκευασίας που απαιτούνται για ένα συγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας, συμπεριλαμβανομένων των ποσοτήτων, μεγεθών και τύπων, μαζί με τον κωδικό αριθμό ή αριθμό αναφοράς των προδιαγραφών κάθε υλικού συσκευασίας,

ε) όπου χρειάζεται, ένα παράδειγμα ή αναπαραγωγή των σχετικών εκτυπωμένων υλικών συσκευασίας, και δείγματα στα οποία να δεικνύεται που πρέπει να τίθεται ο αριθμός αναφοράς παρτίδας,και ο χρόνος ζωής του προϊόντος,

ζ) ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται, συμπεριλαμβανόμενης και προσεκτικής εξέτασης του χώρου και του εξοπλισμού για να επιβεβαιωθεί η καθαριότητα της γραμμής παραγωγής πριν αρχίσουν οι εργασίες,

η) περιγραφή των εργασιών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένης και κάθε επικουρικής εργασίας, και τον χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού,

θ) λεπτομέρειες των ελέγχων κατά τη διάρκεια της παραγωγής με οδηγίες για τη δειγματοληψία και τα όρια ανοχής.

Δελτία παρασκευής παρτίδας

4.17. Για κάθε παρτίδα που παρασκευάζεται πρέπει να τηρείται και ένα δελτίκο παρασκευής παρτίδας. Αυτό πρέπει να βασίζεται στα σχετικά μέρη της τρέχουσας εγκεκριμένης μεθόδου παρασκευής και των οδηγιών παρασκευής. Η μέθοδος ετοιμασίας των φακέλλων αυτών πρέπει να είναι σχεδιασμένη έτσι ώστε να αποφεύγονται σφάλματα κατά την αντιγραφή το δελτίο πρέπει να φέρει τον αριθμό της παρτίδας.

Πριν αρχίσει οποιαδήποτε διαδικασία πρέπει να πραγματοποιούνται και να καταγράφονται έλεγχοι ως προς το αν ο εξοπλισμός και ο χώρος εργασίας είναι απηλλαγμένος από προηγούμενα προϊόντα, έγγραφα ή υλικά που δεν χρειάζονται για τη σχεδιασμένη διαδικασία και αν ο εξοπλισμός είναι καθαρός και κατάλληλος για χρήση.

Κατά την διάρκεια της παρασκευής πρέπει να καταγράφονται οι ακόλουθες πληροφορίες παράλληλα με κάθε ενέργεια που πραγματοποιείται και μετά την ολοκλήρωση. Το δελτίο πρέπει να χρονολογείται και να υπογράφεται από το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τις εργασίες παρασκευής:

α) η ονομασία του προϊόντος,

β) ημερομηνίες και χρόνοι έναρξης σημαντικών ενδιάμεσων σταδίων και ολοκλήρωση της παραγωγής

γ) το όνομα του προσώπου που είναι υπεύθυνο για κάθε στάδιο της παραγωγής.

δ) τα αρχικά του χειριστή των διαφόρων σημαντικών σταδίων της παραγωγής και, όπου πρέπει, του προσώπου που έλεγξε καθεμία από τις εργασίες αυτές (π.χ. ζύγιση),

ε) ο αριθμός παρτίδας και/ή ο αριθμός αναλυτικού ελέγχου καθώς επίσης και οι ποσότητες κάθε α' ύλης που ζυγίστηκαν πραγματικά (συμπεριλαμβανόμενου και του αριθμού παρτίδας και της ποσότητας κάθε ανακτηθέντος ή ανακατεργασθέντος υλικού που προστέθηκε).

ζ) κάθε σχετική παραγωγή εργασία ή συμβάν της καθώς και ο χρησιμοποιηθείς βασικός εξοπλισμός,

η) ένα δελτίο με τους ελέγχους κατά την διάρκεια παραγωγής τα αρχικά του προσώπου που τα εκτελούν καθώς επίσης και τα ληφθέντα αποτελέσματα,

θ) η ποσότητα του ληφθέντος προϊόντος σε διάφορα ενδεικνυόμενα στάδια της παρασκευής (απόδοση).

ι) παρατηρήσεις για ειδικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένων και λεπτομερειών, με υπογεγραμμένη άδεια, για κάθε παρέκλιση από τη μέθοδο παρασκευής και τις οδηγίες παρασκευής.

Δελτία συσκευασίας παρτίδων

4.18. Για κάθε παρτίδα ή μέρος παρτίδας που υποβάλλεται σε κατεργασία, πρέπει να κρατείται και δελτίκο συσκευασίας παρτίδας. Το δελτίο αυτό πρέπει να βασίζεται στα σχετικά μέρη των οδηγιών συσκευασίας και η μέθοδος ετοιμασίας των φακέλλων αυτών πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να αποφεύγονται σφάλματα αντιγραφής. Το δελτίο πρέπει να φέρει τον αριθμό παρτίδας και την ποσότητα του χύμα προϊόντος που πρόκειται να συσκευαστεί, καθώς επίσης και τον αριθμό παρτίδας και την ποσότητα του τελικού προϊόντος που προβλέπεται να ληφθεί.

Πριν αρχίσει οποιαδήποτε εργασία συσκευασίας, πρέπει να πραγματοποιούνται και καταγράφονται έλεγχοι ως προς το αν ο εξοπλισμός και ο χώρος εργασίας είναι απηλλαγμένος από προηγούμενα προϊόντα, έγγραφα ή υλικά που δεν απαιτούνται για τις προγραμματιζόμενες συσκευαστικές εργασίες και αν ο εξοπλισμός είναι καθαρός και κατάλληλος για χρήση.

Οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να καταγράφονται κατά το χρόνο όπου λαμβάνει χώρα κάθε ενέργεια και, μετά την ολοκλήρωση. Το δελτίο πρέπει να χρονολογείται και υπογράφεται σε συμφωνία με τα πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για τις εργασίες της συσκευασίας:

α) η ονομασία του προϊόντος,

β) η ημερομηνία(ες) και χρόνος των εργασιών συσκευασίας,

γ) το όνομα του υπεύθυνου προσώπου που πραγματοποιεί την εργασία,

δ) τα αρχικά των χειριστών των διαφόρων σημαντικών σταδίων,

ε) δελτία των ελέγχων ταυτότητας και συμφωνίας με τις οδηγίες συσκευασίας συμπεριλαμβανομένων και των αποτελεσμάτων των ελέγχων, κατά την διάρκεια της παραγωγής,

ζ) λεπτομέρειες των πραγματοποιηθεισών εργασιών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων και αναφορών στον εξοπλισμό και στις γραμμές συσκευασίας που χρησιμοποιήθηκαν,

η) όποτε είναι δυνατόν, δείγματα χρησιμοποιούμενων εκτυπωμένων υλικών συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένων και δειγμάτων με τον κωδικό αριθμό παρτίδας, ημερομηνία λήξης και κάθε πρόσθετη εκτύπωση,

θ) παρατηρήσεις για κάθε ειδικό πρόβλημα, συμπεριλαμβανομένων και λεπτομερειών για κάθε παρέκλιση από τις οδηγίες συσκευασίας με υπογεγραμμένη άδεια από κατάλληλο πρόσωπο,

ι) οι ποσότητες και ο αριθμός αναφοράς ή ταυτοποίηση όλων των τυπωμένων υλικών συσκευασίας και χύμα προϊόντος που τυπώθηκαν χρησιμοποιήθηκαν, καταστράφηκαν ή επιστράφηκαν στην αποθήκη και οι ποσότητες του ληφθέντος προϊόντος, για να μπορέσει να πραγματοποιηθεί μία σωστή αντιστοίχηση.

Διαδικασίες και γραπτά στοιχεία

Παραλαβή

4.19. Για την παραλαβή κάθε παράδοσης από κάθε α' ύλη και πρωταρχικό και τυπωμένο υλικό συσκευασίας πρέπεί να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες και στοιχεία.

4.20. Τα δελτία παραλαβής πρέπει να περιλαμβάνουν:

α) την ονομασία του υλικού στο δελτίο αποστολής και στους περιέκτες,

β) την ονομασία του «οίκου» και ή κωδικό του υλικού (αν διαφέρει από το α),

γ) την ημερομηνία παραλαβής,

δ) το όνομα του προμηθευτή και, αν είναι δυνατόν, το όνομα του παρασκευαστή,

ε) την παρτίδα του παρασκευαστή ή αριθμό αναφοράς,

ζ) την ολική ποσότητα και τον αριθμό των παραλαμβανομένων περιεκτών,

η) τον αριθμό παρτίδας που δίνεται μετά την παραλαβή,

θ) κάθε σχετικό σχόλιο (π.χ. κατάσταση των περιεκτών).

4.21. Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για την εσωτερική επισήμανση καραντίνα και αποθήκευση α' υλών, υλικών συσκευασίας και άλλων υλικών, αναλόγως.

Δειγματοληψία

4.22. Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για τη δειγματοληψία, που να περιλαμβάνουν το ή τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα για τη λήψη δειγμάτων, τις μεθόδους και τον εξοπλισμό που πρέπει να χρησιμοποιηθούν, τις ποσότητες που πρέπει να ληφθούν και κάθε μέτρο προφύλαξης που πρέπει να ληφθεί για να αποφευχθεί μόλυνση του υλικού ή οποιαδήποτε υποβάθμιση της ποιότητάς του (βλ. Κεφάλαιο 6, εδάφιο 13).

Έλεγχος

4.23. Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για τη δοκιμασία υλικών και προϊόντων σε διάφορα στάδια της παρασκευής, που να περιγράφουν τις μεθόδους και τον εξοπλισμό που πρέπει να χρησιμοποιηθούν. Οι πραγματοποιούμενοι έλεγχοι πρέπει να καταγράφονται (βλ. Κεφάλαιο 6, εδάφιο 17).

Διάφορα

4.24. Για τη διάθεση και απόρριψη υλικών και προϊόντων πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες ιδιαίτερα δε για την αποδέσμευση προς πώληση του τελικού προϊόντος από τα ειδικευμέβνα πρόσωπα σύμφωνα με τις απαιτήσεις του άρθρου 22 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ.

4.25. Πρέπει, για κάθε παρτίδα προϊόντος, να τηρούνται στοιχεία για τη διανομή ώστε να διευκολύνεται η ανάκληση της παρτίδας αν χρειαστεί (βλ. κεφάλαιο 8).

4.26. Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες και τα σχετικά στοιχεία των πραγματοποιηθεισών ενεργειών ή συνταχθέντων συμπερασμάτων, όπου είναι σκόπιμο, για τα παρακάτω:

- Έλεγχος και επιβεβαίωση αξιοπιστίας
- συναρμολόγηση εξοπλισμού και ρύθμιση (βαθμονόμηση)
- συντήρηση, καθαρισμό και υγιεινή επεξεργασία
- θέματα προσωπικού συμπεριλαμβανόμενης της εκπαίδευσης, της ένδυσης και της υγιεινής,
- περιβαλλοντικό έλεγχο
- έλεγχο για παράσιτα
- παράπονα
- ανακλήσεις
- επιστροφές

4.27. Για τακύρια μέρη του παρασκευαστικού και δοκιμαστικού εξοπλισμού πρέπει να υπάρχουν σαφείς οδηγίες λειτουργίας.

4.28. Ο κύριος ή κρίσιμος εξοπλισμός πρέπει να συνοδεύεται από ημερολόγιο στο οποίο να καταγράφεται αναλόγως, κάθε έλεγχος και επιβεβαίωση αξιοπιστίας ρύθμιση (βαθμονόμηση), συντήρηση, καθαρισμός ή επισκευή, συμπεριλαμβανομένων και των ημερομηνιών και της ταυτότητας των προσώπων που πραγματοποίησαν τις εργασίες αυτές.

4.29. Η χρήση του κύριου ή κρίσιμου εξοπλισμού και οι χώροι όπου παρασκευάζονται τα προϊόντα πρέπει να καταγράφονται καταλλήλως με χρονολογική σειρά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Αρχή

Οι παραγωγικές εργασίες πρέπει να ακολουθούν σαφώς καθορισμένες διαδικασίες. Πρέπει να είναι σύμφωνες με τις αρχές των κανόνων καλής Παρασκευής για να λαμβάνονται προϊόντα της απαιτούμενης ποιότητας και σύμφωνα με τις άδειες παραγωγής και κυκλοφορίας τους.

Γενικά

5.1. Η παραγωγή πρέπει να πραγματοποιείται και επιβλέπεται από αρμόδια πρόσωπα.

5.2. Κάθε χειρισμός των υλικών και προϊόντων, όπως η παραλαβή και καραντίνα δειγματοληψία, αποθήκευση, επισήμανση, κατεργασία, συσκευασία και διανομή πρέπει να γίνεται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες ή οδηγίες και, όπου είναι αναγκαίο, να καταγράφονται.

5.3. Όλα τα εισερχόμενα υλικά πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλίζεται ότι η αποστολή αντιστοιχεί με την παραγγελία. Οι περιέκτες πρέπει να καθαρίζονται όπου είναι αναγκαίο και να επισημαίνονται με τα καθορισμένα στοιχεία.

5.4. Ζημιές στους περιέκτες και κάθε άλλο πρόβλημα που μπορεί να επηρρεάσει δυσμενώς την ποιότητα ενός υλικού πρέπει να διερευνάται, καταγράφεται και αναφέρεται στο Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας.

5.5. Τα εισερχόμενα υλικά και τα τελικά προϊόντα πρέπει να τίθενται σε κατάσταση φυσικής ή διοικητικής καραντίνας αμέσως μετά την παραλαβή ή κατεργασία, μέχρι που να αποδεσμευθούν προς χρήση ή διανομή.

5.6. Ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα που αγοράζονται έτοιμα, πρέπει να υποβάλλονται στις ίδιες διαδικασίες κατά την παραλαβή σαν να είναι α' ύλες.

5.7. Όλα τα υλικά και προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται κάτω, από κατάλληλες συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή και με μεθοδικότητα ώστε να είναι δυνατός ο διαχωρισμός των παρτίδων και η ανακύκλωση των αποθεμάτων.

5.8. Οι έλεγχοι στις αποδόσεις και η αντιστοίχηση με τις ποσότητες, πρέπει να εκτελούνται όπως απαιτείται ώστε, να εξασφαλίζεται ότι δεν υπάρχουν διαφορές έξω από τα αποδεκτά όρια.

5.9. Εργασίες σε διαφορετικά προϊόντα δεν πρέπει να εκτελούνται ταυτόχρονα ή διαδοχικά στην ίδια αίθουσα εκτός κι αν δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος ανάμειξης ή διασταυρουμένης επιμόλυνσης.

5.10. Σε κάθε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας προϊόντα και υλικά πρέπει να προστατεύονται από μικροβιακή ή άλλη επιμόλυνση.

5.11. Όταν στις εργασίες χρησιμοποιούνται α' ύλες και προϊόντα και υλικά πρέπει να προστατεύονται από μικροβιακή ή άλλη επιμόλυνση.

5.12. Καθόλη τη διάρκεια της παρασκευής, όλα τα υλικά οι χύμα περιέκτες, τα κύρια μέρη του εξοπλισμού και, όπου είναι σκόπιμο, οι χρησιμοποιούμενοι χώροι πρέπει να επισημαίνονται ή να ταυτοποιούνται με κάποιο άλλο τρόπο με μία ένδειξη του προϊόντος ή του υπό κατεργασία υλικού, την ισχύ του (όπου μπορεί να γίνει) και με τον αριθμό παρτίδας. Όπου γίνεται, η ένδειξη αυτή πρέπει να περιλαμβάνει επίσης και το στάδιο παρασκευής.

5.13. Οι ετικέττες που μπαίνουν πάνω στους περιέκτες, στον εξοπλισμό ή στις εγκαταστάσεις πρέπει να είναι καθαρές, σαφείς και με το συμφωνημένο σχήμα της εταιρείας. Συχνά βοηθάει, εκτός από τα γράμματα στις ετικέττες, να χρησιμοποιούνται χρώματα που να δείχνουν καταστάσεις (π.χ. σε καραντίνα, εγκεκριμένο, απορριφθέν, καθαρό, ...).

5.14. Πρέπει να πραγματοποιούνται έλεγχοι ώστε να εξασφαλίζεται ότι οι σωληνώσεις και άλλα μέρη του εξοπλισμού που χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά ορισμένων προϊόντων από τον ένα χώρο στον άλλο, συνδέονται με το σωστό τρόπο.

5.15. Κάθε παρέκκλιση από οδηγίες ή διαδικασίες πρέπει να αποφεύγεται όσο είναι δυνατόν. Αν γίνονται παρεκκλίσεις, αυτές πρέπει να είναι εγκεκριμένες γραπτώς από αρμόδιο πρόσωπο, μη τη συμμετοχή του Τμήματος Ποιότητας όταν είναι σκόπιμο.

5.16. Η πρόσβαση στις εγκαταστάσεις παραγωγής πρέπει να επιτρέπεται μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

5.17. Κανονικά, η παραγωγή μη φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να αποφεύγεται σε χώρους και με εξοπλισμό που προορίζεται για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων.

Πρόληψη διασταυρούμενης επιμόλυνσης στην παραγωγή

5.18. Η επιμόλυνση μιας α' ύλης ή ενός προϊόντος με άλλο υλικό ή προϊόν πρέπει να αποφεύγεται. Ο κίνδυνος τυχαίας διασταυρούμενης επιμόλυνσης προκύπτει από την ανέλεγκτη απελευθέρωση σκόνης, αερίων, ατμών, αερολυμμάτων ή οργανισμών από υλικά και προϊόντα κατά την κατεργασία, από υπολείμματα στον εξοπλισμό και από τα ενδύματα του χειριστή. Η σπουδαιότητα του κινδύνου αυτού ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του ρυπαντή και του μολυνόμενου προϊόντος. Από τους πιο επικίνδυνους ρυπαντές είναι υλικά υψηλής ευαισθητοποίησης, βιολογικά παρασκευάσματα όπως ζώντες οργανισμοί, μερικές ορμόνες, κυτταροταξικά και άλλα σε υψηλό βαθμό δραστικά υλικά. Προϊόντα στα οποία η μόλυνση μπορεί να έχει μεγαλύτερη σοβαρότητα είναι εκείνα που χορηγούνται με ένεση εκείνα που δίνονται σε μεγάλες δόσεις και ή για μεγάλο χρονικό διάστημα.

5.19. Η διασταυρούμενη επιμόλυνση πρέπει να παρεμποδίζεται με κατάλληλα τεχνικά και οργανωτικά μέτρα, π.χ.

α) παραγωγή σε διαχωρισμένους χώρους (που απαιτείται για προϊόντα όπως πενικιλλίνες, ζώντα εμβόλια, ζώντα βακτηριακά παρασκευάσματα και ορισμένα βιολογικά), ή με περιστασιακή παραγωγή (χρονικός διαχωρισμός) ακολουθούμενη από κατάλληλο καθαρισμό,

β) παροχή κατάλληλων αεροφρακτών και συστημάτων εξαγωγής αέρα,

γ) ελαχιστοποίηση του κινδύνου μόλυνσης που προκαλείται από ανακύκλωση ή επανείσοδο μη επεξεργασμένου ή ανεπαρκώς επεξεργασμένου αέρα,

δ) η χρήση προστατευτικής ενδυμασίας στους χώρους όπου υφίστανται κατεργασία προϊόντα με ειδικό κίνδυνο διασταυρούμενης επιμόλυνσης,

ε) η χρήση διαδικασιών καθαρισμού και απολύμανσης γνωστής αποτελεσματικότητας, αφού ο αναποτελεσματικός καθαρισμός του εξοπλισμού είναι μία κοινή πηγή διασταυρούμενης επιμόλυνσης,

ζ) η χρήση «κλειστών συστημάτων» παραγωγής,

η) η πραγματοποίηση δοκιμής για υπολείμματα και η χρήση ετικεττών στον εξοπλισμό ως προς την κατάστασή του από άποψη καθαριότητας.

5.20. Τα μέτρα, για την πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης και η αποτελεσματικότητά τους πρέπει να ελέγχονται περιοδικά με βάση καθορισμένες διαδικασίες.

Έλεγχος και επιβεβαίωση αξιοπιστίας

5.21. Οι κανόνες καλής Παρασκευής πρέπει να ενισχύεται με μελέτες επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας που πρέπει να πραγματοποιούνται με βάση καθορισμένες διαδικασίες. Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα πρέπει να καταγράφονται.

5.22. Για κάθε νέα μέθοδο παρασκευής ή μέθοδό παρασκευής που υιοθετείται, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα με τα οποία να καταδεικνυέται η καταλληλότητά της για να ακολουθείται σαν διαδικασία (διαδικασία ρουτίνας) συνηθισμένη: Η οριζόμενη διαδικασία, χρησιμοποιώντας τα καθορισμένα υλικά και εξοπλισμό, πρέπει να αποδεικνύεται ότι μπορεί να παρέχει προϊόν με την απαιτούμενη ποιότητα.

5.23. Κάθε σημαντική τροποποίηση της διαδικασίας παρασκευής, συμπεριλαμβανόμενης και κάθε αλλαγής στον εξοπλισμό ή στα υλικά, που μπορεί να επηρρεάσει την ποιότητα του προϊόντος και ή την αναπαραγωγικότητα της διαδικασίας πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο και επιβεβαίωση αξιοπιστίας.

5.24. Οι διαδικασίες πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό αποφασιστικό επανέλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας ώστε να εξασφαλίζεται ότι συνεχίζουν να είναι κατάλληλες για την επίτευξη των προσδοκώμενων αποτελεσμάτων.

Α' ύλες

5.25. Η προμήθεια των α' υλών είναι μία σημαντική εργασία στην οποία πρέπει να παίρνει μέρος προσωπικό με ιδιαίτερη και πλήρη γνώση των προμηθευτών.

5.26. Οι α' ύλες πρέπει να αγοράζονται μόνο από εγκεκριμένους προμηθευτές κατονομαζόμενους στη σχετική προδιαγραφή και, όπου είναι δυνατόν, απ' ευθείας από τον παραγωγό. Συνιστάται, οι προδιαγραφές που έχουν

καθιερωθεί από τον παρασκευαστή για τις α' ύλες, να συζητιούνται με τους προμηθευτές. Καλό είναι όλες οι όψεις της παραγωγής και ελέγχου των σχετικών α' υλών, συμπεριλαμβανομένων και των απαιτήσεων χειρισμού, επισήμανσης και συσκευασίας, καθώς επίσης και παράπονα και διαδικασίες απόρριψης, να συζητούνται με τον παρασκευαστή και τον προμηθευτή.

5.27. Για κάθε παράδοση, οι περιέκτες πρέπει να ελέγχονται ως προς την ακεραιότητα της συσκευασίας και της σφραγίδας καθώς επίσης και ως προς την αντιστοιχία μεταξύ δελτίου αποστολής και ετικεττών του προμηθευτή.

5.28. Αν μία παράδοση υλικού αποτελείται από διάφορες παρτίδες, κάθε παρτίδα πρέπει να θεωρείται ως ξεχωριστή για τη δειγματοληψία, έλεγχο και διάθεση.

5.29. Οι α' ύλες στο χώρο αποθήκευσης πρέπει να επισημαίνονται κατάλληλα (βλ. Κεφάλαιο 5, εδάφιο 13). Στις ετικέττες πρέπει να υπάρχουν οι ακόλουθες τουλάχιστον πληροφορίες:

– η χαρακτηριστική ονομασία του προϊόντος και όπου γίνεται ο εσωτερικός κωδικός αναφοράς,

– ένας αριθμός παρτίδας που δίνεται κατά την παραλαβή,

– όπου είναι σκόπιμα, η κατάσταση του περιεχομένου (π.χ. σε καραντίνα, σε έλεγχο αποδεσμευμένο, απορριφθέν),

– όπου απαιτείται, μία ημερομηνία λήξης ή ημερομηνία πέραν της οποίας είναι αναγκαίος επανέλεγχος.

Όταν χρησιμοποιούνται πλήρως μηχανογραφημένα συστήματα εναποθήκευσης, όλες οι ανωτέρω πληροφορίες πρέπει αναγκαστικά να είναι με ευανάγνωστη μορφή πάνω στην ετικέττα.

5.30. Για να εξασφαλίζεται η ταυτότητα του περιεχομένου κάθε περιέκτη α' ύλης πρέπει να υφίστανται κατάλληλες διαδικασίες ή μέτρα. Οι περιέκτες χύμα υλικών από τα οποία έχουν ληφθεί δείγματα πρέπει να είναι ταυτοποιημένοι (βλ. κεφάλαιο 6, εδάφιο 13).

5.31. Από τις α' ύλες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον εκείνα που έχουν αποδεσμευθεί από το Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας και είναι μέσα στα όρια του χρόνου ζωής τους.

5.32. Οι α' ύλες πρέπει να διανέμονται μόνον από πρόσωπα που έχουν ορισθεί γι' αυτό, με βάση μία γραπτή διαδικασία, ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα υλικά είναι τα σωστά, έχουν ζυγιστεί ή μετρηθεί με ακρίβεια και έχουν τεθεί σε καθαρούς και σωστά επισημασμένους περιέκτες.

5.33. Κάθε υλικό που διανέμεται καθώς επίσης και το βάρος ή ο όγκος του πρέπει να ελέγχονται ανεξάρτητα και ο έλεγχος να καταγράφεται.

5.34. Τα υλικά που διανέμονται για κάθε παρτίδα πρέπει να συγκεντρώνονται μαζί και να επισημαίνονται κατάλληλα και ευδιάκριτα.

Παραγωγικές διαδικασίες: Ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα

5.35. Πριν αρχίσει οποιαδήποτε παραγωγική διαδικασία πρέπει να λαμβάνονται ορισμένα μέτρα ώσε να εξασφαλίζεται ότι ο χώρος εργασίας και ο εξοπλισμός είναι καθαρός και απηλλαγμένος από κάθε α' ύλη, προϊόν, υπολείμματα προϊόντος ή έγγραφα που δεν είναι απαραίτητα για την τρέχουσα εργασία.

5.36. Τα ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα πρέπει να διατηρούνται κάτω από κατάλληλες συνθήκες.

5.37. Οι αποφασιστικές διαδικασίες πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο και επιβεβαίωση αξιοπιστίας (βλ. «ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ» στο κεφάλαιο αυτό).

5.38. Κάθε αναγκαίος έλεγχος κατά τη διάρκεια της παραγωγής και περιβαλλοντικός έλεγχος πρέπει να εκτελείται και να καταγράφεται.

5.39. Κάθε σημαντική παρέκκλιση από την αναμενόμενη απόδοση πρέπει να καταγράφεται και να διερευνάται.

Υλικά συσκευασίας

5.40. Η αγορά, χειρισμός και έλεγχος των πρωταρχικών και τυπωμένων υλικών συσκευασίας πρέπει να επισύρει την ίδια προσοχή η οποία δίνεται και σε α' ύλες.

5.41. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στα τυπωμένα υλικά. Αυτά πρέπει να αποθηκεύονται σε επαρκώς ασφαλείς συνθήκες ώστε να αποκλείεται η πρόσβαση σ' αυτά χωρίς άδεια. Κομμένες ετικέττες και διάφορα αλλά ασυσκεύαστα τυπωμένα υλικά πρέπει να αποθηκεύονται και μεταφέρονται μέσα σε ξεχωριστούς κλειστούς περιέκτες ώστε να αποφεύγονται τυχόν αναμίξεις. Τα υλικά συσκευασίας πρέπει να διανέμονται για χρήση μόνο από εξουσιοδοτημένο προσωπικό με βάση μία εγκεκριμένη και τεκμηριωμένη διαδικασία.

5.42. Σε κάθε αποστολή ή παρτίδα τυπωμένου ή πρωταρχικού υλικού συσκευασίας πρέπει να δίνεται ένας ειδικός αριθμός αναφοράς ή σημάδι ταυτοποίησης.

5.43. Πεπαλαιωμένο ή αχρηστευμένο πρωταρχικό υλικό συσκευασίας ή τυπωμένο υλικό συσκευασίας πρέπει να καταστρέφεται και η διάθεση αυτή να καταγράφεται.

Διαδικασίες συσκευασίας

5.44. Όταν φτιάχνεται ένα πρόγραμμα για τις συσκευαστικές εργασίες, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στο να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι διασταυρούμενης ανάμιξης ή υποκατάστασης. Διαφορετικά προϊόντα δεν πρέπει να συσκευάζονται σε άμεση γειτονία το ένα με το άλλο εκτός κι αν υπάρχει φυσικός διαχωρισμός.

5.45. Πριν αρχίσουν οι συσκευαστικές εργασίες, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα που να διασφαλίζουν ότι ο χώρος εργασίας, οι γραμμές συσκευασίας, οι τυπωτικές μηχανές, και άλλος εξοπλισμός είναι καθαρά και απηλλαγμένα από οποιαδήποτε προϊόντα, υλικά ή έγγραφα που χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως, αν αυτά δεν είναι απαραίτητα για την τρέχουσα εργασία. Ο έλεγχος για τα παραπάνω πρέπει να γίνεται με βάση ένα κατάλληλα διαμορφωμένο για τον έλεγχο κατάλογο.

5.46. Η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του συσκευαζομένου προϊόντος πρέπει να εμφαίνεται σε κάθε θέση ή γραμμή συσκευασίας.

5.47. Όλα τα προιόντα και τα χρησιμοποιούμενα υλικά συσκευασίας πρέπει κατά την παράδοση στο τμήμα συσκευασίας να ελέγχονται ως προς την ποσότητα, ταυτότητα καθώς επίσης και για το αν είναι σύμφωνα με τις οδηγίες συσκευασίας.

5.48. Οι περιέκτες που είναι για γέμισμα πρέπει πριν το γέμισμα να είναι καθαροί. Πρέπει να δίνεται προσοχή στο να αποφεύγονται και απομακρύνονται τυχόν ρυπαντές όπως θραύσματα γυαλιού και μεταλλικά σωματίδια.

5.49. Κανονικά, το γέμισμα και το σφράγισμα πρέπει να ακολουθούνται όσο το δυνατόν γρηγορώτερα από την επισήμανση. Αν δεν συμβαίνει έτσι, πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες που να εξασφαλίζουν ότι δεν πρόκειται να συμβούν αναμείξεις ή κακή επισήμανση.

5.50. Κάθε εκτυπωτική εργασία (για παράδειγμα κωδικοί αριθμοί, ημερομηνίες λήξης) που γίνεται ξεχωριστά ή κατά τη διάρκεια της συσκευασία ςπρέπει να ελέγχεται ως προς την ορθή εκτέλεσή της και τα αποτελέσματα να καταγράφονται. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην εκτύπωση με το χέρι που πρέπει να επανελέγχεται σε τακτικά διαστήματα.

5.51. Ειδική φροντίδα πρέπει να λαμβάνεται όταν χρησιμοποιούνται κομμένες ετικέττες (ατομικές) και όταν γίνεται επιπλέον εκτύπωση έξω από τη γραμμή. Ετικέττες που παρέχονται σε ρόλο είναι προτιμώτερες κανονικά από τις κομμένες ετικέττες (ατομικές) δεδομένου ότι έτσι υποβοηθείται η αποφυγή αναμείξεων.

5.52 Πρέπει να γίνονται έλεγχοι για να εξασφαλίζεται ότι όλες οι ηλεκτρονικές συσκευές ανάγνωσης κωδικών, οι μετρητές ετικεττών ή παρόμοιες εν γένει συσκευές λειτουργούν σωστά.

5.53. Οι τυπωμένες και ανάγλυφες πληροφορίες στα υλικά συσκευασίας πρέπει να είναι ευδιάκριτες και να μη ξεθωριάζουν ή σβήνουν.

5.54. Ο άμεσος στη γραμμή έλεγχος του προϊόντος κατά τη συσκευασία πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον την παρακολούθηση των κατωτέρω:

α) γενική εμφάνιση των συσκευασιών.

β) αν οι συσκευασίες είναι πλήρεις.

γ) αν χρησιμοποιούται τα σωστά προϊόντα και υλικά συσκευασίας.

δ) αν οποιαδήποτε επιπλέον εκτύπωση είναι σωστή.

ε) σωστή λειτουργία των οργάνων ελέγχου της γραμμής.

Δείγματα που λαμβάνονται από τη γραμμή συσκευασίας δεν πρέπει να επαναφέρονται σ' αυτήν.

5.55. Προϊόντα που σχετίζονται με κάποιο ασύνηθες συμβάν πρέπει να επαναφέρονται στην όλη διαδικασία μόνο μετά από ειδική επιθεώρηση, διερεύνηση και έγκριση από εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Για την όλη αυτή εργασία πρέπει να κρατούνται λεπτομερή στοιχεία.

5.56. Κάθε σημαντική ή ασυνήθης διαφοροποίηση που παρατηρείται κατά την αντιστοίχηση της ποσότητας χύμα προϊόντος και τυπωμένων υλικών συσκευασίας και του αριθμού των παραχθεισών μονάδων, πρέπει να διερευνάται και να ερμηνεύεται ικανοποιητικά πριν από τη διάθεση στην αγορά.

5.57. Μετά την ολοκλήρωση μιας συσκευαστικής εργασίας, τυχόν μη χρησιμοποιηθέντα υλικά συσκευασίας με κωδικό παρτίδας πρέπει να καταστρέφονται και η καταστροφή να καταγράφεται. Για την επιστροφή τυπωμένων υλικών χωρίς κωδικό στα αποθέματα πρέπει να ακολουθείται μία τεκμηριωμένη διαδικασία.

Τελικά προϊόντα

5.58. Τα τελικά προϊόντα πρέπει να κρατιώνται σε καραντίνα μέχρι την τελική τους αποδέσμευση κάτω από συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή.

5.59. Η αξιολόγηση τω τελικών προϊόντων και η τεκμηρίωση που είναι αναγκαία πριν από τη διάθεση του προϊόντις για πώληση περιγράφονται στο κεφάλαιο 6 (Έλεγχος Ποιότητας).

5.60. Μετά την αποδέσμευση, τα τελικά προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται ως απόθεμα προς χρήση κάτω από συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή.

Απορριφθέντα, ανακτηθέντα και επιστραφέντα υλικά

5.61. Απορριφθέντα υλικά και προϊόντα πρέπει να επισημαίνονται χαρακτηριστικά και να αποθηκεύονται ξεχωριστά σε περιορισμένους χώρους. Πρέπει είτε να επιστρέφονται στους προμηθευτές είτε, ανάλογα με την περίπτωση, να επανακατεργάζονται ή καταστρέφονται. Κάθε τέτοια ενέργεια πρέπει να εγκρίνεται και καταγράφεται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

5.62. Η ανακατεργασία απορριφθέντων προϊόντων πρέπει να γίνεται μόνο κατ' εξαίρεση. Επιτρέπεται μόνο αν η ποιότητα του τελικού προϊόντος δεν επηρρεάζεται από την ανακατεργασία αυτή, αν πληρούνται οι προδιαγραφές και αν γίνεται με βάση καθορισμένη και εγκεκριμένη διαδικασία μετά από εκτίμηση των σχετικών κινδύνων. Για την ανακατεργασία πρέπει να τηρούνται δελτία.

5.63. Η προσθήκη του συνόλου ή μέρους προηγουμένων παρτίδων, που είναι σύμφωνες με την απαιτούμενη ποιότητα, σε παρτίδα του ίδιου προϊόντος σ' ένα ορισμένο στάδιο της παρασκευής πρέπει προηγουμένως να εγκρίνεται. Η ανάκτηση αυτή πρέπει να εκτελείται σύμφωνα με μία καθορισμένη διαδικασία μετά από εκτίμηση των σχετικών κινδύνων, συμπεριλαμβανομένης και οποιασδήποτε δυνατής επίδρασης στο χρόνο ζωής. Η ανάκτηση αυτή πρέπει να καταγράφεται.

5.64. Η ανάγκη για πρόσθετο έλεγχο σε τελικό προϊόν που έχει ανακατεργασθεί ή έχει προστεθεί ένα ανακτηθέν προϊόν, εκτιμάται από το Τμήμα Ελέγχου ποιότητας.

5.65. Προϊόντα που επιστρέφονται από την αγορά και που έχουν διαφύγει τον έλεγχο του παρασκευαστή πρέπει να καταστρέφονται εκτός και αν η ποιότητά τους αναμφίβολα είναι ικανοποιητική. Μπορεί να κριθούν κατάλληλα για επαναπώληση, επανεπισήμανση ή για προσθήκη χύμα σε μετέπειτα παρτίδα μόνον αφού γίνει επισταμένη εκτίμηση από το Τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου σύμφωνα με μια γραπτή διαδικασία. Η φύση του προϊόντος, τυχόν ειδικές συνθήκες εναποθήκευσης που απαιτούνται η κατάστασή του και το ιστορικό του καθώς και ο χρόνος που παρήλθε από τη διανομή του αποτελούν παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην εκτίμηση αυτή. Αν για την ποιότητα του προϊόντος εγείρεται κάποια αμφιβολία, το προϊόν δεν πρέπει να κριθεί κατάλληλο για επαναδιανομή ή επαναχρησιμοποίηση, αν και μπορεί να είναι δυνατή βασική χημική ανακατεργασία για να ανακτηθεί το δραστικό συστατικό. Κάθε πραγματοποιούμενη ενέργεια πρέπει να καταγράφεται καταλλήλως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Αρχή

Ο έλεγχος ποιότητας συνίσταται σε δειγματοληψία, προδιαγραφές και εκτέλεση έργων καθώς επίσης και την οργάνωση, τεκμηρίωση και διαδικασίες αποδέσμευσης που εξασφαλίζουν ότι έγιναν οι αναγκαίες και σχετικοί έλεγχοι και ότι κανένα υλικό δεν αποδεσμεύεται για χρήση, ούτε κανένα προϊόν αποδεσμεύεται για πώληση ή για προμήθεια, μέχρι που η ποιότητά του να κριθεί ικανοποιητική. Ο έλεγχος ποιότητας δεν περιορίζεται σε εργαστηριακές εργασίες, αλλά παίζει σημαντικό ρόλο σε κάθε απόφαση που μπορεί να αφορά την ποιότητα του προϊόντος. Η ανεξαρτησία του ελέγχου ποιότητας από την παραγωγή αποτελεί θεμελιώδη παράγοντα για την ικανοποι-

ητική λειτουργία του ελέγχου ποιότητας (βλ. επίσης κεφάλαιο 1).

Γενικά

6.1. Κάθε κάτοχος άδειας παραγωγής πρέπει να έχει Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας. Το τμήμα αυτό πρέπει να είναι ανεξάρτηρο από τα άλλα τμήματα και υπό τη διοίκηση προσώπου με κατάλληλα προσόντα και εμπειρία που έχει στη διάθεσή του ένα ή περισσότερα εργαστήρια ελέγχου. Πρέπει να υπάρχουν επαρκείς πόρποι που να εξασφαλίζουν όρι όλες ρυθμίσεις του ελέγχου ποιότητας εφαρμόζονται αποτελεσματικά και αξιόπιστα.

6.2. Τα κυριώτερα καθήκοντα του επικεφαλής του ποιοτικού ελέγχου συνοψίζονται στο κεφάλαιο 2. Το Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας ως σύνολο έχει επίσης και άλλα καθήκοντα όπως να καθιερώνει, ελέγχει ως προς την αξιοπιστία και εφαρμόζει όλες τις διαδικασίες ελέγχου ποιότητας, να διατηρεί τα δείγματα αναφοράς υλικώνκαι προϊόντων, να διασφαλίζει τη σωστή επισήμανση των περιεκτών υλικών και προϊόντων, να εξασφαλίζει την παρακολούθηση της σταθερότητας των προϊόντων, να συμμετέχει στη διερεύνηση παραπόνων που σχετίζονται με την ποιότητα του προϊόντος, κ.λπ. Όλες αυτές οι εργασίες πρέπει να εκτελούνται με βάση γραπτές διαδικασίες και, όπου είναι αναγκαίο, να καταγράφονται.

6.3. Η αξιολόγηση του τελικού προϊόντος πρέπει να εμπερικλείει όλους τους σχετικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των συνθηκών παραγωγής, των αποτελεσμάτων των ελέγχων κατά τη διάρκεια της παραγωγής ανασκόπησης της τεκμηρίωσης των εργασιών παρασκευής (συμπεριλαμβανομένης και της συσκευασίας), ελέγχου συμφωνίας με τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος και εξέτασης της τελικής ολοκληρωμένης συσκευασίας.

6.4. Το προσωπικό του ελέγχου ποιότητας πρέπει να μπορεί να εισέρχεται στους χώρους για δειγματοληψία και έρευνα, αναλόγως.

Κανόνες καλής εργαστηριακής πρακτικής

6.5. Ο εξοπλισμός και οι εγκαταστάσεις του εργαστηρίου ελέγχου πρέπει να πληρούν τις γενικές και ειδικές απαιτήσεις για τους χώρους ποιοτικού ελέγχου που δίνονται στο κεφάλαιο 3.

6.6. Το προσωπικό, οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός στα εργαστήρια πρέπει να είναι ανάλογος με τη φύση και την κλίμακα των εργασιών παρασκευής. Για ειδικούς λόγους μπορεί να γίνει αποδεκτή η χρήση εξωτερικών εργαστηρίων σύμφωνα με τις αρχές που αναφέρονται λεπτομερώς στο κεφάλαιο 7. Ανάλυση βάσει συμβολαίου, αλλά αυτό πρέπει να δηλώνεται στα στοιχεία ποιοτικού ελέγχου.

Τεκμηρίωση

6.7. Η εργαστηριακή τεκμηρίωση πρέπει να ακολουθεί τις αρχές που δίνονται στο κεφάλαιο Α. Σημαντικό μέρος της τεκμηρίωσης αυτής αναφέρεται στον ποιοτικό έλεγχο και στο Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας πρέπει να είναι εύκολα διαθέσιμες οι ακόλουθες πληροφορίες:

– προδιαγραφές.

– διαδικασίες δειγματοληψίας.

– διαδικασίες και στοιχεία ελέγχων (συμπεριλαμβανομένων δελτίων αναλύσεως και/ή σημειωματαρίων εργαστηρίου).

– εκθέσεις αναλύσεων και/ή πιστοποιητικά.

– δεδομένα από περιβαλλοντικό έλεγχο, όπου απαιτείται.

– γραπτά στοιχεία έλεγχου αξιοπιστίας όπου είναι δυνατό.

– διαδικασίες και δελτία ρύθμισης (βαθμονόμησης) των οργάνων και συντήρησης του εξοπλισμού.

6.8. Κάθε τεκμηρίωση του ελέγχου ποιότητας που συσχετίζεται με δελτίο παραγωγής παρτίδας πρέπει να κρατιέται για ένα χρόνο μετά την ημερομηνία λήξης της παρτίδας και 5 τουλάχιστον χρόνια μετά την πιστοποίηση που αναφέρεται στο άρθρο 13 παρ. 3 της υπουργ. απόφασης Α6α/9392/91/92.

6.9. Για ορισμένα είδη δεδομένων (π.χ. αποτελέσματα εργαστηριακών ελέγχων αποδόσεις, περιβαλλοντικοί έλεγχοι...) συνιστάται να κρατιούνται γραπτά στοιχεία έται που να υποβοηθείται η αξιολόγηση.

6.10. Εκτός από τις πληροφορίες που είναι μέρος του δελτίου παραγωγής παρτίδας, πρέπει να κρατιούνται και να είναι ευκόλως διαθέσιμα και άλλα πρωτογενή δεδομένα όπως σημειωματάρια εργαστηρίου και/ή δελτία ελέγχου.

Δειγματοληψία

6.11. Η λήψη των δειγμάτων πρέπει να γίνεται με βάση εγκεκριμένες γραπτές διαδικασίες που να περιγράφουν:

– τη μέθοδο δειγματοληψίας.

– το εξοπλισμό που πρέπει να χρησιμοποιείται.

– την ποσότητα του δείγματος που πρέπει να ληφθεί.

– οδηγίες για κάθε απαιτούμενη υποδιαίρεση του δείγματος.

– τον τύπο και κατάσταση του περιέκτη που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για το δείγμα.

– την ταυτοποίηση των περιεκών με το δείγμα.

– τυχόν ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται, ιδιαίτερα σε σχέση με τη δειγματοληψία στείρων ή επιβλαβών υλικών.

– τις συνθήκες αναποθήκευσης.

– οδηγίες για τον καθαρισμό και αποθήκευση του εξοπλισμού δειγματοληψίας.

6.12. Τα δείγματα αναφοράς πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας των υλικών ή προϊόντων από τα οποία λαμβάνονται. Μπορούν επίσης να ληφθούν και άλλα δείγματα για να παρακολουθείται το πιο κρίσιμο μέρος μιας διαδικασίας (π.χ. η αρχή ή το τέλος μιας διαδικασίας).

6.13. Στους περιέκτες με τα δείγματα πρέπει να επικολλάται ετικέττα στην οποία να αναγράφονται το περιεχόμενο, με τον αριθμό παρτίδας, την ημερομηνία δειγματοληψίας και τους περιέκτες από τους οποίους ελήφθησαν τα δείγματα.

6.14. Από κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος και για ένα χρόνο μετά την ημερομηνία λήξης της πρέπει να κρατιώνται δείγματα αναφοράς. Τα τελικά προϊόντα πρέπει συνήθως να διατηρούνται στην τελική τους συσκευασία και να εναποθηκεύονται κάτω από συνιστώμενες συνθήκες. Τα δείγματα πρώτων υλών (εκτός από διαλύτες, αέρια και νερό) πρέπει να φυλάσσονται για χρονικό διάστημα ίσο με το χρόνο ζωής του τελικού προϊόντος. Τα δείγματα αναφοράς υλικών και προϊόντων πρέπει να έχουν τέτοιο μέγεθος που να μπορεί να γίνει μία τουλάχιστον επανεξέ-

ταση.

Έλεγχος.

6.15. Οι αναλυτικές μέθοδοι πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο αξιοπιστίας. Όλες οι εργασίες που έχουν σχέση με τους ελέγχους και που περιγράφονται στην άδεια κυκλοφορίας πρέπει να γίνονται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες μεθόδους.

6.16. Τα λαμβανόμενα αποτελέσματα πρέπει να καταγράφονται και να ελέγχονται ώστε να επιβεβαιώνεται ότι δεν απέχουν το ένα από το άλλο. Κάθε υπολογισμός πρέπει να εξετάζεται με προσοχή.

6.17. Οι εκτελούμενοι έλεγχοι πρέπει να καταγράφονται και τα δελτία πρέπει να περιέχουν τα ακόλουθα τουλάχιστον δεδομένα:

α) την ονομασία του υλικού και, όπου γίνεται, τη μορφή της δόσης.

β) τον αριθμό παρτίδας και αναλόγως, τον παρασκευαστή και/ή τον προμηθευτή.

γ) αναφορές στις σχετικές προδιαγραφές και διαδικασίες δοκιμής.

δ) αποτελέσματα ελέγχων συμπεριλαμβανομένων παρατηρήσεων και υπολογισμών, και αναφορά σε τυχόν πιστοποιητικά ανάλυσης.

ε) ημερομηνία ελέγχου.

ζ) τα αρχικά των προσώπων που έκαναν τον έλεγχο.

η) τα αρχικά των προσώπων που επαλήθευσαν τη δοκιμή και τους υπολογισμούς, όπους είναι σκόπιμο.

θ) σαφή δήλωση αποδέσμευσης ή απόρριψης (ή κάποια άλλη απόφαση) και υπογραφή με ημερομηνία του καθορισμένου υπεύθυνου προσώπου.

6.18 Όλοι οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παραγωγής, ακόμη και εκείνοι που γίνονται στο χώρο παραγωγής από προσωπικό παραγωγής, πρέπει να γίνονται σύμφωνα με μεθόδους εγκεκριμένες από τον ποιοτικό έλεγχο και τα αποτελέσματά τους να καταγράφονται.

6.19. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην ποιότητα των εργαστηριακών αντιδραστήρων, στα ογκομετρικά γυάλινα σκεύη και διαλύματα, στα πρότυπα αναφοράς και στα μέσα καλλιέργειας. Αυτά πρέπει να ετοιμάζονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες.

6.20. Τα εργαστηριακά αντιδραστήρια που προορίζονται για παρατεταμένη χρήση πρέπει να επισημαίνονται με την ημερομηνία παρασκευής και με την υπογραφή του προσώπου που τα παρασκεύασε. Η ημερομηνία λήξης ασταθών αντιδραστηρίων και μέσων καλλιέργειας πρέπει να αναγράφεται στην ετικέττα, μαζί με τις ειδικές συνθήκες διατήρησης. Επιπλέον, για ογκομετρικά διαλύματα, πρέπει να αναγράφεται επίσης και η τελευταία ημερομηνία τιτλοποίησης και το τελευταίος τρέχων συντελεστής.

6.21. Όπου είναι αναγκαίο, πρέπει να αναγράφεται στον περιέκτη η ημερομηνία παραλαβής κάθε ουσίας που χρησιμοποιείται για τους ελέγχους (π.χ. αντιδραστήρια και πρότυπα αναφοράς). Πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες χρήσης και διατήρησης. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται να εκτελεσθεί δοκιμή ταυτοποίησης και/ή άλλης έλεγχος των αντιδραστηρίων κατά την παραλαβή ή πριν από τη χρήση.

6.22. Τα ζώα που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμασία συστατικών, υλικών ή προϊόντων πρέπει όπου επιβάλλεται, να απομονώνονται πριν χρησιμοποιηθούν. Πρέπει να συντηρούνται και ελέγχονται με τρόπο που να διασφαλίζεται η καταλληλότητά τους για τη χρήση για την οποία προορίζονται. Πρέπει αυτά να ταυτοποιούνται και να διατηρούνται επαρκή στοιχεία που να δείχνουν το ιστορικό της χρήσης τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΒΑΣΕΙ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟΥ

Αρχή

Η παρασκευή και ανάλυση βάσει συμβολαίου πρέπει να καθορίζεται, συμφωνείται και ελέγχεται σωστά για να αποφεύγονται παρανοήσεις που μπορεί να καταλήξουν σε προϊόν ή εργασία μη ικανοποιητικής ποιότητας. Πρέπει να υπάρξει γραπτό συμβόλαιο μεταξύ του δότη και του αποδέκτη που να καθορίζει σαφώς τις ευθύνες κάθε μέρους. Το συμβόλαιο πρέπει να αναφέρει σαφώς τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο πρόσωπο που αποδεσμεύει κάθε παρτίδα προϊόντος για πώληση εκπληροί τις πλήρεις ευθύνες του.

Σημείωση: Το κεφάλαιο αυτό ασχολείται με τις ευθύνες των παρασκευαστών απέναντι στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών για τη χορήγηση αδειών παρασκευής και κυκλοφορίας. Δεν έχει σκοπό να υπεισέλθει με κανένα τρόπο στην αντίστοιχη ευθύνη του αποδέκτη και δότη του συμβολαίου απέναντι στους καταναλωτές. Η ευθύνη αυτή διέπεται από άλλες κοινοτικές διατάξεις και την εθνική νομοθεσία.

Γενικά

7.1. Πρέπει να υπάρχει γραπτό συμβόλαιο που να καλύπτει, την παρασκευή και/ή ανάλυση που συμφωνείται βάσει συμβολαίου και κάθε τεχνική ρύθμιση που συνδέεται με αυτό.

7.2. Κάθε ρύθμιση για παρασκευή και ανάλυση βάσει συμβολαίου που περιλαμβάνει τυχόν προταθείσες αλλαγές σε τεχνικές ή άλλες ρυθμίσεις πρέπει να είναι σύμφωνη με την άδεια κυκλοφορίας του σχετικού προϊόντος.

Δότης βάσει συμβολαίου

7.3. Ο δότης συμβολαίου είναι υπεύθυνος για την εκτίμηση της ικανότητας του αποδέκτη του συμβολαίου να φέρει σε πέρας επιτυχώς τις αναγκαίες εργασίες και να εξασφαλίσει μέσω του συμβολαίου ότι θα τηρηθούν οι αρχές τον GMP που περιγράφονται στον οδηγό αυτό.

7.4. Ο δότης βάσει συμβολαίου πρέπει να παρέχει στον αποδέκτη όλες τις αναγκαίες πληροφορίες για να φέρει σε πέρας τις ανατεθείσες εργασίες σωστά σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας και κάθε άλλη βάσει του νόμου απαίτηση. Ο δότης βάσει συμβολαίου πρέπει να εξασφαλίζει ότι ο αποδέκτης βάσει συμβολαίου είναι πλήρως ενήμερος κάθε προβλήματος που σχετίζεται με το προϊόν ή την εργασία και που μπορεί να εκθέσει σε κίνδυνο τις εγκαταστάσεις του, τον εξοπλισμό του, το προσωπικό του, άλλα υλικά ή άλλα προϊόντα.

7.5. Ο δότης βάσει συμβολαίου πρέπει να εξασφαλίζει ότι όλα τα παρασκευασθέντα προϊόντα και υλικά που παραδίδονται σ' αυτόν από τον αποδέκτη βάσει συμβολαίου είναι σύμφωνα με τις προδιαγραφές τους ή ότι τα προϊόντα έχουν αποδεσμευθεί από ειδικευμένο πρόσωπο.

Αποδέκτης βάσει συμβολαίου

7.6. Ο αποδέκτης του συμβολαίου πρέπει να έχει επαρκείς εγκαταστάσεις και εξοπλισμό, γνώσεις και εμπειρία, και ικανό προσωπικό για να φέρει σε πέρας ικανοποιητικά την εργασία που του ανατίθεται από τον δότη του συμβο-

λαίου. Παρασκευή βάσει συμβολαίου πρέπει να αναλαμβάνεται μόνον από κατασκευαστή που είναι κάτοχος άδειας παραγωγής.

7.7. Ο αποδέκτης βάσει συμβολαίου πρέπει να εξασφαλίζει ότι όλα τα προϊόντα ή υλικά που του παραδίδονται είναι κατάλληλα για το σκοπό για τον οποίο προορίζονται.

7.8. Ο αποδέκτης βάσει συμβολαίου δεν πρέπει να δίνει σε τρίτο οποιαδήποτε εργασία που του έχει ανατεθεί βάσει του συμβολαίου χωρίς προηγούμενη εκτίμηση και έγκριση των ρυθμίσεων από το δότη του συμβολαίου. Οι ρυθμίσεις που γίνονται μεταξύ του αποδέκτη και κάθε τρίτου πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι σχετικές με την παρασκευή και ανάλυση πληροφορίες είναι διαθέσιμες όπως ακριβώς και μεταξύ δότη και αποδέκτη.

7.9. Ο αποδέκτης βάσει συμβολαίου πρέπει να απέχει από κάθε δραστηριότητα που μπορεί να επηρρεάσει δυσμενώς την ποιότητα του προϊόντος που παρασκευάζει ή αναλύει για τον δότη του συμβολαίου.

Το συμβόλαιο

7.10. Το συμβόλαιο πρέπει να συντάσσεται μεταξύ του δότη και του αποδέκτη και να καθορίζει τις αντίστοιχες ευθύνες τους σχετικά με την παρασκευή και έλεγχο του προϊόντος. Οι τεχνικές όψεις του συμβολαίου πρέπει να διαμορφώνονται από αρμόδια πρόσωπα γνωστές της φαρμακευτικής τεχνολογίας, ανάλυσης των κανόνων καλής Παρασκευής. Όλες οι ρυθμίσεις για την παρασκευή και ανάλυση πρέπει να είναι σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας και να έχουν συμφωνηθεί και από τους δύο συμβαλλόμενους.

7.11. Το συμβόλαιο πρέπει να καθορίζει τον τρόπο με τον οποίο το ειδικευμένο πρόσωπο που αποδεσμεύει την παρτίδα για πώληση εξασφαλίζει ότι κάθε παρτίδα έχει παρασκευασθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας.

7.12. Το συμβόλαιο πρέπει να περιγράφει σαφώς ποιος είναι υπεύθυνος για την αγορά των υλικών, τον έλεγχο και αποδέσμευση τους, την ανάληψη της παραγωγής και των ποιοτικών ελέγχων, συμπεριλαμβανομένων και των κατά και διάρκεια της παραγωγής ελέγχων, και ποιος έχει την ευθύνη για τη δειγματοληψία και ανάλυση. Στην περίπτωση συμβολαίου για ανάλυση, πρέπει μέσα στο συμβόλαιο να αναφέρεται σαφώς αν ο αποδέκτης του συμβολαίου πρέπει να λαμβάνει ή όχι δείγματα στις εγκαταστάσεις του παρασκευαστή.

7.13. Τα στοιχεία της παρασκευής, τα αναλυτικά στοιχεία καθώς και τα στοιχεία διανομής, καθώς επίσης, και τα δείγματα αναφοράς πρέπει να κρατιώνται ή να είναι διαθέσιμα στον δότη. Τυχόν στοιχεία σχετικά με εκτίμηση της ποιότητας ενός προϊόντος στην περίπτωση παραπόνων ή υποψιών για κάποιο ελάττωμα, πρέπει να είναι προσιτά και να αναφέρονται λεπτομερώς στις διαδικασίες ανάκλησης ελαττωματικού προϊόντος του δότη του συμβολαίου.

7.14. Βάσει του συμβολαίου πρέπει να επιτρέπεται στον δότη να επισκέπτεται τις εγκαταστάσεις του αποδέκτη.

7.15. Στην περίπτωση συμβολαίου για ανάλυση, ο αποδέκτης πρέπει να γνωρίζει ότι υπόκειται σε επιθεώρηση από τις αρμόδιες αρχές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΠΑΡΑΠΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αρχή

Κάθε παράπονο ή άλλη πληροφορία σχετικά με ελαττωματικά ενδεχομένως προϊόντα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες. Για να υπάρχει πρόβλεψη για όλα τα ενδεχόμενα, και σύμφωνα με το άρθρο 16 της αρ. 16 υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/92. Πρέπει να υπάρχει σύστημα για ανάκληση από την αγορά, αν είναι αναγκαίο, ταχέως και με αποτελεσματικότητα, προϊόντων που είναι γνωστό ή ύποπτα ότι είναι ελαττωματικά.

Παράπονα

8.1. Για το χειρισμό των παραπόνων και για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν, πρέπει να ορίζεται ένα υπεύθυνο πρόσωπο μαζί με το αναγκαίο προσωπικό για την υποστήριξη και υποβοήθηση των ενεργειών του. Αν το πρόσωπο αυτό είναι διαφορετικό από το ειδικευμένο πρόσωπο, ο τελευταίος πρέπει να καθίσταται ενήμερος κάθε παραπόνου, διερεύνησης ή ανάκλησης.

8.2. Για τις ενέργειες που πρέπει να γίνουν πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες συμπεριλαμβανόμενης και της περίπτωσης ανάγκης να εξεταστεί η περίπτωση ανάκλησης όταν υπάρχει παράπονο που αφορά πιθανό ελάττωμα προϊόντος.

8.3. Κάθε παράπονο που αφορά ελάττωμα προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με όλες τις αρχικές πληροφορίες και να διερευνάται επισταμένως. Το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τον ποιοτικό έλεγχο πρέπει κανονικά να παίρνει μέρος στη μελέτη τέτοιων προβλημάτων.

8.4. Αν σε μία παρτίδα ανακαλυφθεί ή υπάρχει υπόνοια για ελάττωμα προϊόντος, πρέπει να εξετάζεται αν και οι άλλες παρτίδες πρέπει να ελεγχθούν για να προσδιορισθεί αν υπάρχει το ίδιο πρόβλημα και σ' αυτές. Ιδιαίτερως πρέπει αν εξετασθούν παρτίδες που μπορεί να περιέχουν ανακατεργασμένες ποσότητες της ελαττωματικής παρτίδας.

8.5. Κάθε απόφαση και μέτρο που λαμβάνεται σαν αποτέλεσμα ενός παραπόνου πρέπει να καταγράφεται και να γίνεται αναφορά σ' αυτό στα αντίστοιχα δελτία παραγωγής παρτίδων.

8.14. Η πρόοδος της ανακλητικής διαδικασίας πρέπει να καταγράφεται και να συντάσσεται μία τελική έκθεση στην οποία να περιλαμβάνεται και μία σύγκριση μεταξύ των ποσοτήτων προϊόντος που παραδόθηκαν και των ποσοτήτων που ανακτήθηκαν.

8.15. Πρέπει, από καιρού, να επανεκτιμάται η αποτελεσματικότητα των ρυθμίσεων για τις ανακλήσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

ΑΥΤΟΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

Αρχή

Πρέπει να διενεργούνται αυτοεπιθεωρήσεις για να παρακολουθείται η εφαρμογή και τήρηση των αρχών της καλής Παρασκευής και να προτείνονται τα αναγκαία διορθωτικά μέσα.

9.1. Θέματα προσωπικού, εγκαταστάσεις, εξοπλισμός, τεκμηρίωση, παραγωγή, ποιοτικός έλεγχος, διανομή των φαρμακευτικών προϊόντων, ρυθμίσεις για το χειρισμό των παραπόνων και ανακλήσεων, και αυτοεπιθεώρηση πρέπει

να εξετάζονται κατά διαστήματα με βάση ένα προκαταρτισμένο πρόγραμμα για να επιβεβαιώνεται η συμφωνία τους με τις αρχές της διασφάλισης ποιότητας.

9.2 Οι αυτοεπιθεωρήσεις πρέπει να διεξάγονται με ανεξάρτητο και λεπτομερή τρόπο από καθορισμένο αρμόδιο πρόσωπο (α) από την εταιρεία. Μπορεί επίσης να είναι χρήσιμες και ανεξάρτητες επιθεωρήσεις από ειδικούς έξω από την εταιρεία.

9.3. Όλες οι αυτοεπιθεωρήσεις πρέπει να καταγράφονται. Οι εκθέσεις πρέπει να περιέχουν όλες τις παρατηρήσεις που γίνονται κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης και όπου γίνεται, προτάσεις για διορθωτικά μέτρα. Πρέπει επίσης να καταγράφονται και αναφορές για τις ενέργειες που αναλαμβάνονται μεταγενέστερα.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

1. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΤΕΙΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Αρχή

Η παραγωγή στείρων παρασκευασμάτων έχει ανάγκη ειδικών απαιτήσεων για να ελαχιχτοποιούνται οι κίνδυνοι μικροβιολογικής μόλυνσης, και μόλυνσης από σωματίδια και πυρετογόνα. Πολλά εξαρτώνται από την επιδεξιότητα, εκπαίδευση και συμπεριφορά του απασχολημένου προσωπικού. Η διασφάλιση ποιότητας έχει και συμπεριφορά του απασχολημένου προσωπικού. Η διασφάλιση ποιότητας έχει ιδιαίτερα μεγάλη σπουδαιότητα και η παρασκευή αυτή πρέπει να ακολουθεί αυστηρά, προσεκτικά καθιερωμένες και ελεγμένες για την αξιοπιστία τους μεθόδους παρασκευής και διαδικασίες.

Σημείωση: Οι κατευθηντήριες οδηγίες δεν αντικαθιστούν τα αντίστοιχα κεφάλαια του οδηγού αυτού, αλλά τονίζουν μόνο ειδικά σημεία για την παρασκευή στείρων παρασκευασμάτων.

Γενικά

1. Η παρασκευή στείρων παρασκευασμάτων πρέπει αν λαμβάνει χώρα σε καθαρούς χώρους στους οποίους η είσοδος του προσωπικού ή των αγαθών να γίνεται διαμέσου αεροφρακτών. Οι καθαροί χώροι πρέπει να διατηρούνται σε κατάλληλο επίπεδο καθαριότητας και να αερίζονται με αέρα που έχει προηγουμένως περάσει διαμέσου φίλτρων κατάλληλης αποτελεσματικότητας.

2. Οι διάφορες εργασίες παρασκευής συστατικών, παρασκευής προϊόντων, πλήρωσης και αποστείρωσης πρέπει να εκτελούνται σε ξεχωριστούς χώρους μέσα στο συγκρότημα των καθαρών χώρων.

3. Οι καθαροί χώροι για την παραγωγή στείρων προϊόντων κατατάσσονται σύμφωνα με τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά του αέρα, στις βαθμίδες Α, Β, Γ και Δ. Τα χαρακτηριστικά του αέρα δίνονται στον κατωτέρω πίνακα.

Συστήματα ταξινόκησης αέρα για την παρασκευή στείρων προϊόντων

Βαθμίδα	Μέγιστος επιτρεπόμενος αριθμός σωματιδίων ανά μ^3 μεγέθους ίσου ή παραπάνω απο:		Μέγιστος επιτρεπόμενος αριθμός ζώντων μικροοργανισμών ανά μ^3
	0,5m	5m	
Σταθμός εργασίας με παροχή διηθημένου αέρα νηματικής ροής	3.500	καθόλου	λιγότερο από 1*
Β	3.500	καθόλου	.5
Γ	350.000	2.000	100
Δ	3.500.000	20.000	-500

Σημειώσεις:- Τα συστήματα παροχής διηθημένου αέρα νηματικής ροής πρέπει να παρέχουν ομοιογενή ταχύτητα αέρα 0,30 m/ς για κατακόρυφη ροή και 0,45 m/ς για οριζόντια ροή.

- Για να επιτευχθούν οι βαθμίδες Β, Γ και Δ πρέπει να γίνουν γενικά περισσότερες από 20 αλλαγές αέρα ανά ώρα σε αίθουσα με καλό πρότυπο ροής αέρα και κατάλληλα φίλτρα HEPA.
- Οι χαμηλές τιμές που αναφέρονται εδώ* είναι αξιόπιστες μόνον όταν ληφθεί μεγάλος αριθμός δειγμάτων αέρα.
- Ο αριθμός που δίνεται για το μέγιστο επιτρεπόμενο αριθμό σωματιδίων αντιστοιχεί κατά προσέγγιση στο Αμερικανικό Ομοσπονδιακό Πρότυπο 209C ως ακολούθως: Τάξη 100 (βαθμίδες Α και Β), Τάξη 10000 (βαθμίδα Γ) και Τάξη 100000 (βαθμίδα Δ).
- Είναι εν γένει αποδεκτό ότι μπορεί να μην είναι πάντοτε δυνατό να τηρούνται τα σωματιδιακά πρότυπα στο σημείο πλήρωσης όταν η πλήρωση βρίσκεται σε εξέλιξη, λόγω της δημιουργίας σωματιδίων ή σταγονιδίων από αυτό το ίδιο το προϊόν.

4. Κάθε εργασία παρασκευής απαιτεί ένα ολόκληρο επίπεδο καθαρότητας αέρα για να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι σωματιδιακής ή μικροβιακής μόλυνσης του προϊόντος ή των υλικών που εμπλέκονται στην εργασία. Τα εδάφια 5 και 6 δίνουν τις ελάχιστες βαθμίδες αέρα που απαιτούνται για διάφορες εργασίες παρασκευής. Οι σωματιδιακές και μικροβιολογικές συνθήκες που δίνονται στον πίνακα πρέπει να διατηρούνται στη ζώνη που περιβάλλει άμεσα το προϊόν οποτεδήποτε το προϊόν εκτίθεται στο περιβάλλον. Οι συνθήκες αυτές πρέπει να επικρατούν σε όλη την έκταση του περιβάλλοντος χώρου όταν δεν υπάρχει προσωπικό, και να ανακτώνται μετά από βραχύ χρονικό διάστημα «καθαρισμού».

Η χρήση τεχνολογίας απόλυτου φραγμού και αυτομάτων συστημάτων για να ελαχιστοποιούνται οι ανθρώπινες παρεμβάσεις στους χώρους κατεργασίας ελαχιστοποιούνται οι ανθρώπινες παρεμβάσεις στους χώρους κατεργασίας μπορεί να προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα στη διασφάλιση της στειρότητας των παρασκευαζομένων προϊόντων. Όταν χρησιμοποιούνται τέτοιες τεχνικές, οι συστάσεις των ειδικών υπουργικών αποφάσεων ιδιαίτερα όσες

αναφέρονται στην ποιότητα και παρακολούθηση του αέρα, έχουν και εκεί εφαρμογή, με κατάλληλη ερμηνεία των όρων «εργασιακός χώρος» και «περιβάλλον».

Οι εργασίες παραγωγής διαιρούνται στο παρόν σε δύο κατηγορίες, εκείνες στις οποίες το παρασκεύασμα αποστειρώνεται στη τελική φάση, όταν είναι σφραγισμένο στον τελικό του περιέκτη και εκείνες που πρέπει να διεξάγονται με ασηπτικό τρόπο σε μερικά ή σε όλα τα στάδια.

Τελικά αποστειρούμενα προϊόντα

5. Η παρασκευή των διαλυμάτων πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον βαθμίδας Γ για να επιτυγχάνονται χαμηλές μικροβιακές και σωματιδιακές τιμές, κατάλληλες για διήθηση και αποστείρωση. Μπορεί να γίνει και σε περιβάλλον βαθμίδας Δ, υπό την προϋπόθεση ότι λαμβάνονται πρόσθετα μέτρα για να ελαχιστοποιηθεί η μόλυνση, όπως η χρήση κλειστών δοχείων.

Το γέμισμα στην περίπτωση παρεντερικών παρασκευασμάτων μεγάλου όγκου πρέπει να διενεργείται σε εργασιακό χώρο με παροχή διηθημένου αέρα νηματικής ροής σε περιβάλλον βαθμίδας Γ. Οι ίδιες συνθήκες συνιστώνται και στην περίπτωση παρεντερικών παρασκευασμάτων μικρού όγκου.

Η παρασκευή και το γέμισμα αλοιφών, εναιωρημάτων και γαλακτωμάτων πρέπει να γίνεται γενικώς σε περιβάλλον βαθμίδας Γ πριν από την τελική αποστείρωση.

Άσηπτα παρασκευάσματα

6. Ο χειρισμός των πρώτων υλών πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον βαθμίδας Γ, αν πρόκειται να ακολουθήσει διήθηση σε συνθήκες στειρότητας εάν όχι, σε ζώνη βαθμίδας Α με περίγυρο βαθμίδας Β.

Η παρασκευή διαλυμάτων που κατά την κατεργασία πρόκειται να διηθηθούν σε συνθήκες στειρότητας πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον βαθμίδας Γ. Αν δεν πρόκειται να διηθηθούν, τότε πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον βαθμίδας Α με περίγυρο βαθμίδας Β.

Ο χειρισμός και το γέμισμα άσηπτα παρασκευασμένων προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων και παρεντερικών παρασκευασμάτων μικρού και μεγάλου όγκου, πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον βαθμίδας Α, με περίγυρο βαθμίδας Β.

Η παρασκευή και το γέμισμα των αλοιφών, κρεμών εναιωρημάτων και γαλακτωμάτων πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον βαθμίδας Α και περίγυρο βαθμίδας Β, αν η παρασκευή γίνεται σε ανοικτό περιέκτη και χωρίς διήθηση.

Προσωπικό

7. Σε καθαρούς χώρους πρέπει να βρίσκεται μόνο ο ελάχιστος απαιτούμενος αριθμός προσωπικού. Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία κατά τις διαδικασίες σε άσηπτες συνθήκες. Οι επιθεωρήσεις και οι έλεγχοι πρέπει να γίνονται όσο το δυνατόν από απ' έξω από τους χώρους αυτούς.

8. Όλο το προσωπικό (συμπεριλαμβανόμενου και εκείνου που ασχολείται με την καθαρότητα και τη συντήρηση) που απασχολείται σε τέτοιους χώρους πρέπει να εκπαιδεύεται τακτικά σε θέματα σχετικά με την ορθή παρασκευή στείρων προϊόντων, συμπεριλαμβανόμενης και αναφοράς σε θέματα υγιεινής και σε βασικά στοιχεία μικροβιολογίας. Όταν χρειάζεται να μπει στους χώρους αυτούς εξωτερικό προσωπικό που δεν έχει λάβει τέτοια εκπαίδευση (π.χ. εργολάβοι κτιριακών επισκευών ή συντήρησης), πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη φροντίδα για την επίβλεψή τους.

9. Προσωπικό που ασχολείται με την κατεργασία υλικών από ζωϊκούς ιστούς ή καλλιεργειών από μικροοργανισμούς διαφορετικούς από εκείνους που χρησιμοποιούνται στην τρέχουσα διαδικασία παρασκευής, δεν πρέπει να εισέρχεται σε χώρους με στείρα προϊόντα εκτός κι αν έχουν περάσει από αυστηρές και σαφώς καθορισμένες διαδικασίες απολύμανσης.

10. Υψηλά πρότυπα προσωπικής υγιεινής και καθαριότητας είναι ουσιώδη, και το προσωπικό που ασχολείται με την παρασκευή στείρων παρασκευασμάτων πρέπει να καθοδηγείται στο να αναφέρει κάθε κατάσταση που μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη ασυνήθων αριθμών ή τύπων ρυπαντών. Οι περιοδικοί έλεγχοι υγείας για τέτοιες καταστάσεις είναι επιθυμητοί. Οι ενέργειες που πρέπει να γίνονται για προσωπικό που θα μπορούσε να προκαλέσει κάποιο αδικαιολόγητο μικροβιολογικό κίνδυνο πρέπει να αποφασίζονται από αρμόδιο άτομο που έχει οριστεί γι' αυτό.

11. Η συνήθης ενδυμασία (εκτός εργοστασίου) δεν πρέπει να φέρεται στους καθαρούς χώρους, και το προσωπικό που μπαίνει στις αίθουσες αλλαγής πρέπει να είναι ντυμένο ήδη με ομοιόμορφη εργοστασιακή προστατευτική ενδυμασία. Η αλλαγή και το πλύσιμο πρέπει να γίνεται με βάση μία γραπτή διαδικασία.

12. Η ενδυμασία και η ποιότητά της πρέπει να είναι προσαρμοσμένη με την διαδικασία και τον χώρο εργασίας, και να φοριέται με τέτοιο τρόπο που να προστατεύει το προϊόν από μόλυνση.

13. Σε καθαρούς χώρους δεν πρέπει να φοριούνται ρολόγια χεριού και κοσμήματα και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται καλλυντικά που μπορεί να διασκορπίσουν στο χώρο σωματίδια.

15. Η ενδυμασία πρέπει να είναι η ενδεδειγμένη για τη βαθμίδα αέρα του χώρου όπου θα εργασθεί το προσωπικό. Η περιγραφή της ένδυσης που απαιτείται για κάθε βαθμίδα δίνεται κατωτέρω:

Βαθμίδα Δ: Τα μαλλιά και, όπου πρέπει, τα γένεια πρέπει να καλύπτονται. Πρέπει να φοριέται μία γενική προστατευτική ενδυμασία και κατάλληλα παπούτσια ή καλύμματα παπουτσιών. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για να αποφεύγεται οποιαδήποτε μόλυνση προερχόμενη από το εξωτερικό περιβάλλον του καθαρού χώρου.

Βαθμίδα Γ: Τα μαλλιά και, όπου πρέπει, τα γένεια πρέπει να καλύπτονται. Πρέπει να φοριούνται ή από δύο κομμάτια κοστούμι, μαζεμένο στους καρπούς και με υψηλό λαιμό και κατάλληλα παπούτσια ή καλύμματα παπουτσιών. Δεν πρέπει να αφήνουν κλωστές ή άλλα σωματίδια.

Βαθμίδα Β: Τα μαλλιά και, όπου πρέπει, τα γένεια πρέπει να καλύπτονται ολοσχερώς από κάλυμμα κεφαλής. Το κάλυμμα αυτό πρέπει να μαζεύεται μέσα στο λαιμό του κοστουμιού. Για να παρεμποδίζεται μέσα στο λαιμό του κουστουμιού. Για να παρεμποδίζεται η εκτόξευση σταγονιδίων, πρέπει στο πρόσωπο να φέρεται μία μάσκα. Πρέπει να φοριούνται αποστειρωμένα και μη πουδραρισμένα ελαστικά ή πλαστικά γάντια και αποστειρωμένα ή απολυμασμένα υποδήματα. Τα μπατζάκια πρέπει να είναι, το κάτω μέρος τους, μαζεμένα μέσα στα υποδήματα καθώς επίσης και τα μανίκια μέσα στα γάντια. Από την προστατευτική ενδυμασία δεν πρέπει να ξεφεύγουν καθόλου ίνες ή διαμερισμένο υλικό ενώ η ίδια πρέπει να κατακρατάει σωματίδια που διαχέονται από το σώμα.

15. Κάθε εργαζόμενος σε αίθουσα βαθμίδας Β, πρέπει να εφοδιάζεται με καθαρά αποστειρωμένα προστατευτικά ενδύματα σε κάθε περίοδο εργασίας, ή τουλάχιστον μία

φορά την ημέρα αν τούτο δικαιολογείται από υπάρχοντα αποτελέσματα ελέγχου. Τα γάντια πρέπει να απολυμαίνονται τακτικά κατά τη διάρκεια των εργασιών και οι μάσκες και τα γάντια πρέπει να αλλάζονται τουλάχιστον σε κάθε εργασιακή περίοδο. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαία η χρησιμοποίηση ενδυμασίας μιας χρήσης.

16. Η ενδυμασία καθαρού χώρου πρέπει να πλένεται ή καθαρίζεται με τέτοιο τρόπο ώστε να μη μπορεί να μαζέψει πρόσθετους διαμερισμένους ρυπαντές που μπορεί αργότερα να διαχυθούν στο περιβάλλον. Για τέτοιες ενδυμασίες προτιμάται να υπάρχουν ξεχωριστές εγκαταστάσεις πλυσίματος. Η καταστροφή ινών από ακατάλληλο πλύσιμο ή αποστείρωση, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εκπομπής σωματιδίων. Οι εργασίες του πλυσίματος και αποστείρωσης πρέπει να γίνονται με βάση γραπτές διαδικασίες.

Εγκαταστάσεις

17. Σε καθαρούς χώρους, όλες οι εκτεθειμένες επιφάνειες πρέπει να είναι λείες, αδιαπέραστες και χωρίς σπασίματα για να ελαχιστοποιείται η εκπομπή ή συσσώρευση σωματιδίων ή μικροοργανισμών και να επιτρέπεται η επανειλημένη χρησιμοποίηση καθαριστικών μέσων και απολυμαντικών όπου χρησιμοποιούνται.

18. Για να μειώνεται η συσσώρευση σκόνης και να διευκολύνεται το καθάρισμα, δεν πρέπει να υπάρχουν εσοχές που δεν μπορούν να καθαριστούν ενώ πρέπει να υπάρχουν όσο το δυνατόν λιγότερες προεξοχές, ράφια, ερμάρια και εν γένει εξοπλισμός. Οι πόρτες πρέπει να σχεδιάζονται προσεκτικά για να αποφεύγονται εσοχές που δεν μπορούν να καθαριστούν. Για το λόγο αυτό οι συρόμενες πόρτες είναι ανεπιθύμητες.

19. Οι ψευδοροφές πρέπει να σφραγίζονται για να παρεμποδίζεται η επιμόλυνση από το κενό χώρο πάνω από αυτές.

20. Οι σωλήνες και οι αγωγοί πρέπει να εγκαθίστανται έτσι ώστε να μη δημιουργούνται εσοχές που είναι δύσκολο να καθαριστούν.

21. Νεροχύτες και οχετοί πρέπει να αποφεύγονται όπου είναι δυνατόν και πρέπει να αποκλείονται από χώρους όπου διεξάγονται άσηπτες εργασίες. Όπου υπάρχουν, πρέπει να σχεδιάζονται, εγκαθίστανται και διατηρούνται έτσι ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι μικροβιακής επιμόλυνσης. Πρέπει να είναι εφοδιασμένοι με αποτελεσματικά, ευκόλως καθαριζόμενα σιφώνια και με αεροθραύστες προκειμένου να παρεμποδίζεται η ανάδρομη ροή. Κάθε επιδαπέδιο κανάλι πρέπει να είναι ανοικτό, ρηχό και ευκόλως καθαριζόμενο και να συνδέεται με υπονόμους έξω από τον χώρο με τρόπο που να παρεμποδίζεται η είσοδος μικροβιακών ρυπαντών.

22. Οι αίθουσες αλλαγής πρέπει να σχεδιάζονται ως αεροφράκτες και να χρησιμοποιούνται για να επιτυγχάνουν διαχωρισμό των διαφόρων σταδίων αλλαγής και έτσι να ελαχιστοποιείται η μικροβιακή και σωματιδιακή μόλυνση της προστατευτικής ενδυμασίας. Η χρήση ξεχωριστών αιθουσών αλλαγής κατά την είσοδο και κατά την έξοδο από τους καθαρούς χώρους είναι μερικές φορές επιθυμητή. Εγκαταστάσεις για πλύσιμο χεριών πρέπει να υπάρχουν μόνο στις αίθουσες αλλαγής.

23. Οι πόρτες αεροφράκτες δεν πρέπει να ανοίγονται ταυτοχρόνως. Πρέπει να υπάρχει ένα εσωτερικό σύστημα μπλοκαρίσματος ή ένα οπτικό και/ή ηχητικό σύστημα προειδοποίησης για να εμποδίζεται το άνοιγμα περισσοτέρων από μία πορτών.

Εξοπλισμός

24. Η παροχή φιλτραρισμένου αέρα πρέπει να διατηρεί μία θετική πίεση σε σχέση με τους περιβάλλοντες χώρους κάτων από όλες τις λειτουργικές συνθήκες και να σαρώνει το χώρο αποτελεσματικά. Περαιτέρω, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην προσασία της ζώνης μεγίστου κινδύνου, δηλ., το άμεσο περιβάλλον στο οποίο εκτίθεται ένα προϊόν και τα καθαρισμένα εξαρτήματα που έρχονται σε επαφή με το προϊόν. Οι διάφορες υποδείξεις σχετικά με τις παροχές αέρα και τις διαφορές πιέσεως μπορεί να χρειάζεται να τροποποιηθούν όπου καθίσταται αναγκαίο (αναπόφευκτο) να περιέχουν μερικά υλικά, π.χ. παθογόνα, λίαν τοξικά, ραδιενεργά ή ζώντες ιούς ή βακτήρια ή προϊόντα τους. Για ορισμένες εργασίες μπορεί να είναι αναγκαίες εγκαταστάσεις απομάκρυνσης ρυπάντων και κατεργασία του αέρα που φεύγει από τον καθαρό χώρο.

25. Πρέπει να επιδεικνύεται ότι τα πρότυπα ροής αέρα δεν παρουσιάζουν κίνδυνο μολύνσεως, π.χ. πρέπει να λαμβάνεται πρόνοια για να διασφαλίζονται ότι τα ρεύματα αέρα δεν διαχέουν (μεταφέρουν) σωματίδια από πρόσωπο, εργασία ή μηχανή που δημιουργεί σωματίδια σε ζώνη υψηλότερου κινδύνου για το προϊόν.

26. Πρέπει να υπάρχει σύστημα προειδοποίησης για να προειδοποιεί σε περίπτωση βλάβης στην παροχή αέρα. Μεταξύ χώρων όπου η διαφορά πιέσεως είναι σημαντική πρέπει να υπάρχει εγκατεστημένη ενδεικτική διάταξη διαφορά πιέσεως και οι διαφορές πιέσεων να καταγράφονται τακτικά.

27. Από χώρισμα μεταξύ καθαρού χώρου Β και χώρου κατεργασίας με μικρότερη καθαρότητα αέρα δεν πρέπει να διέρχεται μεταφορικός ιμάντας, εκτός και αν ο ίδιος ο ιμάντας αποστειρώνεται συνεχώς (π.χ. σε σήραγγα αποστείρωσης).

28. Όσο είναι δυνατό τα εξαρτήματα και τα ανταλλακτικά του εξοπλισμού πρέπει να σχεδιάζονται και εγκαθίστανται έτσι ώστε οι εργασίες, η συντήρηση και οι επισκευές να μπορούν να εκτελούνται έξω από τον καθαρό χώρο. Αν απαιτείται αποστείρωση, πρέπει αυτή να εκτελείται μετά από πλήρη συναρμολόγηση, οπουδήποτε είναι δυνατόν.

29. Όταν η συντήρηση του εξοπλισμού λάβει χώρα μέσα στον καθαρό χώρο, ο χώρος κατόπιν πρέπει να καθαρίζεται, και όπου πρέπει να απολυμαίνεται, πριν ξαναρχίσει η κατεργασία αν κατά τη διάρκεια της εργασίας δεν τηρήθηκαν τα απαιτούμενα πρότυπα καθαρότητας και/ ή ασηψίας.

30. Το σύνολο του εξοπλισμού συμπεριλαμβανομένων των αποστειρωτών, των συστημάτων φιλτραρίσματος αέρα και των συστημάτων επεξεργασίας νερού όπου περιλαμβάνονται και οι αποστακτήρες, πρέπει να υποβάλλονται σε προγραμματισμένη συντήρηση και έλεγχο αξιοπιστίας η χρησιμοποίησή τους μετά τις εργασίες συντήρησης πρέπει να εγκρίνεται από τον Έλεγχο Ποιότητας.

31. Οι εγκαταστάσεις επεξεργασίας νερού πρέπει να σχεδιάζονται, κατασκευάζονται και συντηρούνται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η αξιόπιστη παραγωγή νερού της κατάλληλης ποιότητας. Δεν πρέπει να αναγκάζονται να λειτουργούν έξω από τις βάσεις σχεδιασμού δυνατότητές τους. Το νερό πρέπει να παράγεται, αποθηκεύεται και

διανέμεται έτσι ώσε να παρεμποδίζεται κάθε πιθανότητα ανάπτυξης μικροβίων, π.χ. με σταθερή κυκλοφορία σε θερμοκρασία πάνω από 70°C.

Υγιεινή

32. Η υγιεινή των καθαρών χώρων είναι μία ιδιαίτερη σημαντική διεργασία. Οι χώροι αυτοί πρέπει να καθαρίζονται συχνά και προσεκτικά σύμφωνα με γραπτό πρόγραμμα εγκεκριμένο από το Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας. Όπου χρησιμοποιούνται απολυμαντικά, πρέπει να χρησιμοποιούνται απολυμαντικά περισσοτέρων του ενός τύπου. Πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος για να ανιχνεύεται η τυχόν ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.

33. Τα απολυμαντικά και τα απορρυπαντικά πρέπει να ελέγχονται για τυχόν μικροβιακή μόλυνση. Διαλύματα προερχόμενα από αραίωση πρέπει να διατηρούνται σε περιέκτες που έχουν προηγουμένως καθαριστεί και δεν πρέπει να αποθηκεύονται για μακρές χρονικές περιόδους εκτός κι αν αποστειρωθούν. Μισογεμισμένοι περιέκτες δεν πρέπει να συμπληρώνονται.

34. Ο καπνισμός καθαρών χώρων μπορεί να είναι χρήσιμος για τη μείωση της μικροβιολογικής μόλυνσης απρόσιτων σημείων.

35. Οι καθαροί χώροι πρέπει να ελέγχονται σε προγραμματισμένα διαλείμματα κατά τη διάρκεια εργασιών με τη βοήθεια μικροβιακών φορτίων μετρήσεων. Όπου διεξάγονται ασηπτικές εργασίες, ο έλεγχος πρέπει να είναι συχνός και να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα όταν αποφασίζεται η έγκριση της παρτίδας. Μερικές φορές, είναι επίσης επιθυμητός και ένας πρόσθετος έλεγχος εκτός των εργασιών παραγωγής, π.χ. μετά από επικύρωση συστημάτων, καθαρισμό, καπνισμό.

Παρασκευή

36. Για να ελαχιστοποιηθεί η επιμόλυνση πρέπει κατά τη διάρκεια όλων των σταδίων της παρασκευής συμπεριλαμβανομένων και των σταδίων που προηγούνται της αποστείρωσης να λαμβάνονται ορισμένες προφυλάξεις.

37. Τα παρασκευάσματα μικροβιολογικής προέλευσης δεν πρέπει να παρασκευάζονται ή γεμίζονται σε χώρους που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Εν τούτοις, τα εμβόλια νεκρών οργανισμών ή βακτηριακών εκχυλισμάτων μπορούν να γεμίζονται, μετά από απενεργοποίηση, στις ίδιες εγκαταστάσεις όπως και τα άλλα στείρα φαρμακευτικά προϊόντα.

38. Άσηπτες διαδικασίες ή σημαντικές τροποποιήσεις πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο αξιοπιστίας χρησιμοποιώντας ένα στείρο θρεπτικό μέσον για προσομείωση με αυτές. Ο έλεγχος αξιοπιστίας πρέπει να επαναλαμβάνεται σε καθορισμένα διαστήματα.

39. Πρέπει να λαμβάνεται πρόνοια ώστε οι έλεγχοι αξιοπιστίας να μην εκθέτουν σε κίνδυνο τις διαδικασίες.

40. Οι πηγές νερού, ο εξοπλισμός επεξεργασίας νερού και το επεξεργασμένο νερό πρέπει να ελέγχονται τακτικά για χημική βιολογική επιμόλυνση και, αν χρειάζεται, για ενδοτοξίνες. Για τα αποτελέσματα του ελέγχου και για κάθε ενέργεια που γίνεται πρέπει να κρατούνται γηραπτά στοιχεία.

41. Οι δραστηριότητες σε καθαρούς χώρους και ιδιαίτερα όταν είναι σε εξέλιξη άσηπτές εργασίες πρέπει να κρατιώνται σ' ένα ελάχιστο και η κίνηση του προσωπικού πρέπει να είναι ελεγχόμενη και μεθοδική, για να αποφεύγεται η υπερβολική εκπομπή σωματιδίων και οργανισμών λόγω υπέρμετρης δραστηριότητας. Η θερμοκρασία και υγρασία του περιβάλλοντος δεν πρέπει να είναι ασυνήθιστα υψηλή λογω της φύσης των ενδυμάτων που φοριούνται.

42. μικροβιολογική επιμόλυνση των πρώτων υλών πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή. Πριν από την αποστείρωση, το βιοφορτίο πρέπει να ελέγχεται. Οι προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνουν απαιτήσεις για την μικροβιολογική ποιότητα όταν από τον έλεγχο έχει αποδειχθεί ότι τούτο είναι αναγκαίο.

43. Οι περιέκτες και τα υλικά που μπορεί να δημιουργήσουν ίνες πρέπει να είναι όσο το δυνατόν λιγώτερα σε καθαρούς χώρους και να αποφεύγονται πλήρως όταν είναι σε εξέλιξη κάποια άσηπτη εργασία.

44. Ο χειρισμός διαφόρων εξαρτημάτων, περιεκτών και του εξοπλισμού μετά την τελική διαδικασία καθαρισμού πρέπει να είναι τέτοιος που να μην επαναμολύνονται.

45. Το διάστημα μεταξύ του πλυσίματος και ξήρανσης και της αποστείρωσης των εξαρτημάτων, περιεκτών και εξοπλισμού καθώς επίσης και μεταξύ αποστείρωσης και χρησιμοποίησής τους πρέπει να είναι όσο το δυνατόν βραχύτερο και να υπόκειται σ' ένα χρονικό όριο κατάλληλο για τις συνθήκες αποθήκευσης.

46. Ο χρόνος από την έναρξη της παρασκευής ενός διαλύματος μέχρι την αποστείρωσή του ή διήθησή του διαμέσου μικροβιοκράτους φίλτρου πρέπει να είναι όσο το δυνατόν βραχύτερος. Πρέπει να υπάρχει ένα καθορισμένο επιτρεπτό ανώτατο όριο για κάθε προϊόν που να λαμβάνει υπόψη τη σύνθεσή του και την καθορισμένη μέθοδο εναποθήκευσης.

47. Η μικροβιολογική επιμόλυνση των προϊόντων πριν από την αποστείρωση πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή. Πρέπει να υπάρχει ένα εργασιακό όριο στην μόλυνση αμέσως πριν από την αποστείρωση που να έχει σχέση με την αποτελεσματικότητα της μεθόδου που θα χρησιμοποιηθεί και τον κίνδυνο πυρετογόνων. Όλα τα διαλύματα, ιδιαίτερα διαλύματα μεγάλου όγκου για εγχύση, πρέπει να διέρχονται διαμέσου μικροβιοκρατούς φίλτρου, αν είναι δυνατόν αμέσως πριν από το γέμισμα.

48. Εξαρτήματα, περιέκτες, εξοπλισμός και κάθε άλλο αντικείμενο που χρειάζεται στον καθαρό χώρο όπου είναι σε εξέλιξη ασηπτή εργασία πρέπει να αποστειρώνεται και να εισέρχεται στο χώρο διαμέσου διπλοθύρων αποστειρωτών ενσωματωμένων στον τοίχο, ή με διαδικασία τέτοια που να επιτυγχάνεται το ίδιο αποτέλεσμα της μη πρόκλησης επιμολύνσεως.

49. Η αποτελεσματικότητα κάθε νέας διαδικασίας πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο αξιοπιστίας να επαναλαμβάνεται στη συνέχεια σε τακτικά διαστήματα, ή, όταν γίνεται κάποια σημαντική αλλαγή στη διαδικασία ή στον εξοπλισμό.

Αποστείρωση

50. Όλες οι αποστειρωτικές διαδικασίες πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο αξιοπιστίας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται όταν η υιοθετημένη μέθοδος αποστείρωσης δεν περιγράφεται στην τρέχουσα έκδοση της Ελληνικής ή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιΐας ή όταν χρησιμοποιείται για παράσκεύασμα το οποίο δεν είναι ένα απλό υδατικό ή ελαιώδες διάλυμα. Όπου είναι δυνατόν και πρακτικό, η αποστείρωση με θέρμανση είναι η συνιστώμενη μέθοδος.

Σε κάθε περίπτωση, η αποστειρωτική διαδικασία πρέπει να είναι σύμφωνη με τις άδειες παρασκευής και κυκλοφορίας.

51. Πριν υιοθετηθεί οποιαδήποτε αποστειρωτική διαδικασία, πρέπει να καταδεικνύεται η καταλληλότητά της για το προϊόν και η αποτελεσματικότητά της στην επίτευξη των επιθυμητών συνθηκών αποστείρωσης για το σύνολο κάθε είδους φορτίου που είναι προς κατεργασία. Η εργασία αυτή πρέπει να επαναλαμβάνεται σε προγραμματισμένα διαστήματα, τουλάχιστον μία φορά το χρόνο, και οποτεδήποτε έχουν επέλθει σημαντικές τροποποιήσεις στον εξοπλισμό. Για τα αποτελέσματα πρέπει να κρατιώνται σχετικά γραπτά στοιχεία.

52. Για να επιτυγχάνεται αποτελεσματική αποστείρωση, πρέπει να υποβάλλεται στην απαιτούμενη κατεργασία το σύνολο του προϊόντος ενώ η όλη διαδικασία πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η επίτευξη του σκοπού αυτού.

53. Οι βιολογικοί δείκτες πρέπει να θεωρούνται ως μία πρόσθετη μόνο μέθοδος ελέγχου της αποστείρωσης. Αν χρησιμοποιούνται, πρέπει να λαμβάνονται αυστηρές προφυλάξεις για να αποφευχθεί μικροβιακή επιμόλυνση από τους δείκτες.

54. Πρέπει να υπάρχει ένα σαφές μέσο διάκρισις προϊόντων που δεν έχουν αποστειρωθεί από εκείνα που έχουν αποστειρωθεί. Κάθε καλάθι, δίσκος ή άλλο μεταφορικό μέσο προϊόντων ή συστατικών πρέπει να επισημαίνεται σαφώς με το όνομα του υλικού, τον αριθμό παρτίδας του και με μία ένδειξη αν έχει ή όχι αποσεριωθεί. Δείκτες όπως π.χ. ταινία αυτοκλείστου μπορούν να χρησιμοποιηθούν όπου γίνεται, για να καταδείξουν αν μία παρτίδα (ή υποπαρτίδα) έχει περάσει ή όχι από διαδικασία αποστείρωσης, αλλά δεν αποτελούν αξιόπιστη ένδειξη ότι η παρτίδα είναι πράγματι αποστειρωμένη.

Αποστείρωση με θέρμανση

55. Κάθε κύκλος αποστείρωσης με θέρμανση πρέπει να καταγράφεται σε διάγραμμα χρόνου/θερμοκρασίας με καταλλήλου μεγέθους διαβάθμιση ή με άλλο κατάλληλο εξοπλισμό της επιθυμητής ακρίβειας. Η θερμοκρασία πρέπει να καταγράφεται από ανιχνευτή στο ψυχρότερο μέρος του φορτίου ή του θαλάμου με το φορτίο, σημείο που έχει προσδιορισθεί κατά τη διάρκεια του ελέγχου αξιοπιστίας, και κατά προτίμηση πρέπει επίσης να παρακολουθείται και με ένα δεύτερο ανεξάρτητο ανιχνευτή θερμοκρασίας τοποθετημένο επίσης στην ίδια θέση. Το διάγραμμα, ή φωτοαντίγραφό του, πρέπει να αποτελεί μέρος του δελτίου παραγωγής της παρτίδας. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιούνται και δείκτες χημικοί ή βιολογικοί, αλλά δεν πρέπει να παίρνουν τη θέση φυσικών ελέγχων.

56. Πρέπει να αφήνεται επαρκής χρόνος ώστε το σύνολο του φορτίου να φθάνει την απαιτούμενη θερμοκρασία πριν αρχίσει η μέτρηση του χρόνου αποστείρωσης.

57. Μετά τη φάση υψηλής θερμοκρασίας ενός κύκλου αποστείρωσης με θέρμανση πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις εναντίον της επιμόλυνσης ενός αποστειρωμένου φορτίου κατά τη ψύξη. Κάθε ψυκτικό υγρό ή αέριο σε επαφή με το προϊόν πρέπει να είναι αποστειρωμένο, εκτός κι αν μπορεί να καταδειχθεί ότι, περιέκτης που παρουσιάζει διαρροή, δεν θα μπορούσε να εγκριθεί προς χρήση.

Αποστείρωση με υγρή θέρμανση

58. Για την παρακολούθηση της πορείας της διαδικασίας πρέπει να χρησιμοποιούνται και οι δύο παράμετροι, θερμοκρασίας και πίεση. Η συσκευή καταγραφής της θερμοκρασίας πρέπει κανονικά να είναι ανεξάρτητος από τη διάταξη ελέγχου, ενώ πρέπει να υπάρχει επίσης ανεξάρτητη διάταξη ένδειξης της θερμοκρασίας και οι τιμές που δίνει να παρακολουθούνται σε μόνιμη βάση σε σχέση με το διάγραμμα του καταγραφικής συσκευής κατά τη διάρκεια της περιόδου αποστείρωσης. Μπορεί επίσης να είναι αναγκαίο, στην περίπτωση αποστειρωτών που είναι εφοδιασμένοι στο κάτω μέρος του θαλάμου με αγωγό, να καταγράφεται η θερμοκρασία και στη θέση αυτή, καθ' όλη τη διάρκεια της αποστείρωσης. Όταν μέρος του κύκλου αντιστοιχεί σε φάση κενού, πρέπει τότε να γίνονται τακτικοί έλεγχοι διαφυγής.

59. Τα είδη που είναι για αποστείρωση, εκτός από προϊόντα που είναι μέσα σε σφραγισμένους περιέκτες, πρέπει να τυλίγονται με υλικό που να επιτρέπει την απομάκρυνση του αέρα και τη διείσδυση ατμού αλλά που να παρεμποδίζει την επαναμόλυνση μετά την αποστείρωση. Όλα τα μέρη του φορτίου πρέπει να έρχονται σε επαφή με νερό ή κορεσμένο ατμό στην επιθυμητή θερμοκρασία και για τον απαιτούμενο χρόνο.

60. Πρέπει να λαμβάνεται πρόνοια ώστε ο ατμός που χρησιμοποιείται για αποστείρωση να είναι της κατάλληλης ποιότητας και να μην περιέχει πρόσθετα σε βαθμό που θα μπορούσε να επιφέρει μόλυνση του προϊόντος ή του εξοπλισμού.

Αποστείρωση με αέρα

61. Η διαδικασία που χρησιμοποιείται περιλαμβάνει την κυκλοφορία αέρα μέσα στο θάλαμο και τη διατήρηση θετικής πίεσης ώστε να παρεμποδίζεται η είσοδος μη αποστειρωμένου αέρα. Στην περίπτωση που πρέπει να προσαχθεί αέρας, πρέπει να περάσει διαμέσου φίλτρου που κατακρατάει μικροοργανισμούς. Όπου η διαδικασία αυτή, έχει σκοπό να απομακρύνει και πυρετογόνα, μπορεί να απαιτούνται ως μέρος της επικύρωσης και δοκιμές πρόκλησης με τη χρησιμοποίηση ενδοτοξινών.

Αποστείρωση με ακτινοβολία

62. Η αποστείρωση με ακτινοβολία χρησιμοποιείται κυρίως για την αποστείρωση προϊόντων και υλικών που είναι ευαίσθητα στη θερμότητα. Πολλά φαρμακευτικά προϊόντα και ορισμένα υλικά συσκευασίας είναι ευαίσθητα στην ακτινοβολία, έτσι η μέθοδος αυτή επιτρέπεται μόνο όταν έχει επιβεβαιωθεί πειραματικά ότι δεν υπάρχουν επιζήμια αποτελέσματα στο προϊόν. Η ακτινοβόληση με υπεριώδεις ακτίνες δεν είναι κανονικά αποδεκτή μέθοδος αποστείρωσης.

63. Η δόση ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αποστείρωσης πρέπει να μετράται. Για το σκοπό αυτό, πρέπει να χρησιμοποιούνται δοσιμετρικές διατάξεις ένδειξης που είναι ανεξάρτητες του ρυθμού δόσης και που παρέχουν ποσοτική μέτρηση της δόσης που δέχεται αυτό το ίδιο το προϊόν. Στο φορτίο πρέπει να εισάγονται δοσιμετρίτές σε επαρκή αριθμό και αρκετά κοντά μεταξύ τους ώστε να εξασφαλίζεται ότι υπάρχει πάντοτε στο θάλαμο ένας δοσιμετρητής. Όπου χρησιμοποιούνται πλαστικοί δοσιμετρητές πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα στο χρονικό όριο διακρίβωσής τους. Οι τιμές απορρόφησης του δοσιμετρητή πρέπει να διαβάζονται μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα μετά από την έκθεση σε ακτινοβολία.

Βιολογικοί δείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνον ως ένας πρόσθετος έλεγχος. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθούν έγχρωμοι δίσκοι ευαίσθητοι στην ακτινοβολία για να μπορούν να διακρίνονται συσκευασίες που έχουν υποβληθεί σε ακτινοβόληση από εκείνες που δεν έχουν. Δεν είναι όμως υποβληθεί σε ακτινοβόληση από εκείνες που δεν έχουν. Δεν είναι όμως δείκτες επιτυχημένης αποστείρωσης. Οι λαμβανόμενες πληροφορίες πρέπει να συνιστούν μέρος του δελτίου παραγωγής παρτίδας.

64. Διαδικασίες ελέγχου αξιοπιστίας πρέπει αν εξασφαλίζουν ότι τα αποτελέσματα διακυμάνσεων στην πυκνότητα των συσκευασιών λαμβάνονται υπόψη.

65. Οι διαδικασίες χειρισμού υλικών πρέπει να εμποδίζουν αναμίξεις μεταξύ ακτινοβολημένων και μη ακτινοβολημένων υλικών. Κάθε συσκευασία πρέπει να φέρει ένα δείκτη ευαίσθητο σητν ακτινοβολία που να δείχνει αν έχει υποβληθεί ή όχι σε ακτινοβόληση.

66. Το σύνολο της δόσης ακτινοβολίας πρέπει να χορηγείται μέσα σε προκαθορισμένο χρονικό διάστημα.

Αποστείρωση με αιθυλενοξείδιο

67. Η μέθοδος αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται μόνον όταν καμμία άλλη μέθοδος δεν είναι πρακτικά εφαρμόσιμη. Κατά τη διαδικασία ελέγχου αξιοπιστίας πρέπει να αποδεικνύεται ότι δεν υπάρχει κανένα επιζήμιο αποτέλεσμα στο προϊόν και ότι οι συνθήκες και ο χρόνος που αφήνεται για απαερισμό είναι αρκετός ώστε τυχόν υπολείμματα αερίου και προϊόντων αντίδρασης να μειώνονται σε καθορισμένα αποδεκτά όρια για τον τύπο του προϊόντος ή υλικού.

68. Η άμεση επαφή μεταξύ αερίου και μικροβιακών κυττάρων παίζει ουσιώδη ρόλο. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για να αποφεύγεται η παρουσία οργανισμών που είναι πιθανόν να κλειστούν μέσα σε υλικό όπως οι κρύσταλλοι και αποξηραμένη πρωτεΐνη. Η φύση και ποσότητα των υλικών συσκευασίας μπορούν να επηρρεάσουν σημαντικά την διαδικασία.

69. Πριν να εκτεθούν στο αέριο, τα υλικά πρέπει να έχονται σε ισορροπία με την υγρασία και θερμοκρασία που απαιτούνται από διαδικασία. Ο χρόνος που απαιτείται προς τούτο πρέπει να εξισορροπείται σε σχέση με την ανάγκη που υπάρχει εξ αντιθέτου, να ελαχιστοποιείται ο χρόνος πριν από την αποστείρωση.

70. Κάθε κύκλος αποστείρωσης πρέπει να παρακολουθείται με κατάλληλους βιολογικούς δείκτες, χρησιμοποιώντας τον κατάλληλο αριθμό ελέγχων κατανεμημένων σε όλη την έκταση του φορτίου. Τα στοιχεία που λαμβάνονται έτσι αποτελούν μέρος του δελτίου παραγωγής παρτίδας.

71. Οι βιολογικοί δείκτες πρέπει να εναποθηκεύονται και χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή, ενώ η απόδοσή τους πρέπει να ελέγχεται με θετικούς ελέγχους.

72. Για κάθε κύκλο αποστείρωσης πρέπει να κρατιώνται στοιχεία σχετικά με το χρόνο που απαιτείται για τη συμπλήρωση του κύκλου, με την πίεση, θερμοκρασία και υγρασία μέσα στο θάλαμο κατά την πορεία της διαδικασίας και με τη συγκέντρωση του αερίου. Η πίεση και θερμοκρασία πρέπει να καταγράφονται κατά τη διάρκεια όλου του κύκλου πάνω σε ένα διάγραμμα. Τα στοιχεία πρέπει να συνιστούν μέρος του δελτίου παραγωγής παρτίδας.

73. Μετά την αποστείρωση, το φορτίο πρέπει να επαναποθηκεύεται με ελεγχόμενο τρόπο κάτω από συνθήκες εξαερισμού ώστε τα υπολείμματα αερίου και προϊόντων αντίδρασης να μειώνονται στο καθορισμένο επίπεδο. Η διαδικασία αυτή πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο αξιοπιστίας.

Διήθηση φαρμακευτικών προϊόντων που δεν μπορούν να αποστειρωθούν μέσα στον τελικό τους περιέκτη

74. Όταν η αποστείρωση γίνεται στον τελικό περιέκτη η διήθηση από μόνη της δεν θεωρείται επαρκής. Από τις μεθόδους που είναι διαθέσιμες επί του παρόντος, εκείνη που πρέπει να προτιμάται είναι η αποστείρωση με ατμό. Εάν το προϊόν δεν μπορεί να αποστειρωθεί μέσα στον τελικό περιέκτη, τα διαλύματα ή τα υγρά μπορούν να διηθηθούν διαμέσου στείρου φίλτρου με ονομαστικό μέγεθος πόρων 0,22 μικρά (ή και λιγώτερο), ή τουλάχιστον διαμέσου φίλτρου με ισοδύναμες ιδιότητες ως προς την κατακράτηση μικροοργανισμών, μέσα σε αποστειρωμένο προηγουμένως περιέκτη. Τα φίλτρα αυτά μπορούν να απομακρύνουν βακτήρια και ευρωτομύκητες, όχι όμως και όλους τους ιούς ή μυκοπλάσματα. Πρέπει να εξετάζεται αν μπορεί η διήθηση να συμπληρώνεται σε κάποιο βαθμό με θερμική κατεργασία.

75. Λόγω των πιθανών πρόσθετων κινδύνων που παρουσιάζει η μέθοδος διήθησης σε σύγκριση με άλλες διαδικασίες αποστείρωσης, μπορεί, μία δεύτερη διήθηση διαμέσου ενός περαιτέρω αποστειρωμένου μικροβιοκρατούς φίλτρου αμέσως πριν από το γέμισμα, να είναι χρήσιμη. Η τελική σε συνθήκες αποστείρωσης διήθηση πρέπει να εκτελείται όσο το δυνατόν πιο κοντά στο σημείο όπου γίνεται το γέμισμα.

76. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται φίλτρα που αφήνουν ίνες.

77. Η ακεραιότητα του φίλτρου πρέπει να ελέγχεται με κατάλληλη μέθοδο όπως π.χ. με έλεγχο έκλυσης φυσαλλίδας, αμέσως μετά από κάθε χρήση (μπορεί επίσης να είναι χρήσιμο να δοκιμάζεται το φίλτρο με τον τρόπο αυτό και πριν να χρησιμοποιηθεί). Ο χρόνος που χρειάζεται για τη διήθηση γνωστού όγκου χύμα διαλύματος και η διαφορά πιέσεως που πρέπει να χρησιμοποιείται στο φίλτρο, πρέπει να προσδιορίζεται στη διάρκεια ελέγχου αξιοπιστίας και κάθε σημαντική διαφορά να σημειώνεται και να διερευνάται. Τα αποτελέσματα των ελέγχων αυτών πρέπει να καταγράφονται στο δελτίο παραγωγής παρτίδας.

78. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το ίδιο φίλτρο για περισσότερες από μία εργάσιμες ημέρες εκτός κι αν μία τέτοια χρήση έχει υποστεί έλεγχο αξιοπιστίας.

79. Το φίλτρο δεν πρέπει να επηρρεάζει το προϊόν απομακρύνοντας συστατικά του ή ελευθερώνοντας ουσίες μέσα σ' αυτό.

Τελική επεξεργασία στείρων προϊόντων

80. Οι περιέκτες πρέπει να κλείνονται με κατάλληλες μεθόδους που έχουν υποστεί έλεγχο αξιοπιστίας. Πρέπει ορισμένα δείγματα να ελέγχονται ως προς το θέμα της ακεραιότητας της συσκευασίας με βάση κατάλληλες διαδικασίες.

81. Στην περίπτωση περιεκτών που έχουν σφραγισθεί υπό κενό πρέπει να λαμβάνονται δείγματα και τα δείγματα αυτά να δοκιμάζονται ως προς τη διατήρηση του κενού αυτού μετά από κατάλληλο, προκαθορισμένο χρονικό διάστημα.

82. Περιέκτες γεμισμένοι με παρεντερικά προϊόντα πρέπει να επιθεωρούνται ο καθένας ανεξάρτητα. Όταν η

επιθεώρηση γίνεται οπτικώς, πρέπει να γίνεται κάτω από κατάλληλες και ελεγχόμενες συνθήκες φωτισμού και φόντου. Τα άτομα που κάνουν την επιθεώρηση πρέπει να περνούν από τακτικούς ελέγχους οράσεως, με γυαλιά εάν φορούν, και να κάνουν συχνά διαλείμματα κατά την επιθεώρηση. Όπου χρησιμοποιούνται άλλες μέθοδοι επιθεώρησης, η διαδικασία πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο αξιοπιστίας και να ελέγχεται κατά διαστήματα η απόδοση του εξοπλισμού.

Έλεγχος ποιότητας

83. Ο έλεγχος στειρότητας που γίνεται στο τελικό προϊόν πρέπει να θεωρείται μόνον ως η τελευταία σε μία σειρά μέτρων ελέγχου με τα οποία επιβεβαιώνεται η στειρότητα.

84. Τα δείγματα που λαμβάνονται για τον έλεγχο στειρότητας, πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά του συνόλου της παρτίδας, πρέπει όμως ιδιαίτερα να υπάρχουν δείγματα που λαμβάνονται από μέρη της παρτίδας που θεωρούνται ότι διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο επιμόλυνσης, π.χ.:

α. για προϊόντα που γεμίζονται κάτω από ασηπτές συνθήκες, στα δείγματα πρέπει να περιλαμβάνονται περιέκτες που έχουν γεμιστεί στην αρχή και στο τέλος της παρτίδας και μετά από κάθε σημαντική διακοπή εργασίας,

β. για προϊόντα που έχουν υποβληθεί σε αποστείρωση με θέρμανση μέσα στον τελικό τους περιέκτη, πρέπει να προνοείται να λαμβάνονται δείγματα από το ψυχρότερο πιθανόν μέρος του φορτίου.

85. Για ενέσιμα προϊόντα, πρέπει να δίνεται προσοχή στον έλεγχο του νερού και του ενδιάμεσου και τελικού προϊόντος για ενδοτοξίνες, σύμφωνα με τη μέθοδο της Ελληνικής ή της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιΐας, και μετά από έλεγχο αξιοπιστίας για κάθε τύπο προϊόντος. Για μεγάλου όγκου διαλύματα εγχύσεως ο έλεγχος αυτός του νερού ή των ενδιαμέσων πρέπει να γίνεται πάντοτε συμπληρωματικά με τυχόν άλλες δοκιμές που απαιτούνται από την άδεια κυκλοφορίας για το τελικό προϊόν. Όταν το αποτέλεσμα μιας δοκιμής είναι αρνητικό για ένα δείγμα, πρέπει να διερευνάται η αιτία του αρνητικού αποτελέσματος και όπου απαιτείται να λαμβάνονται διορθωτικά μέτρα.

ΑΡΘΡΟ 14

ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Από την έναρξη ισχύος της παρούσας παύει να ισχύει η Υπουργική Απόφαση Α6/829/80 (ΦΕΚ 42/Β'/1980) όπως τροποποιήθηκε με την Υπουργική Απόφαση Α6/8690/80 (ΦΕΚ 915/Β'/16.9.80) καθώς και κάθε άλλη διάταξη αντίθετη προς τις διατάξεις της παρούσας.

Η ισχύς της παρούσας Υπουργικής Απόφασης αρχίζει από την 1η Ιανουαρίου 1993.

ΑΡΘΡΟ 15

Από τις διατάξεις αυτής της απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 6 Απριλίου 1993

ΟΙ ΥΦΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ
Κ.ΔΟΥΣΗΣ

ΥΓΕΙΑΣ, ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ
Ν.ΑΝΑΣΤΑΣΟΠΟΥΛΟΣ